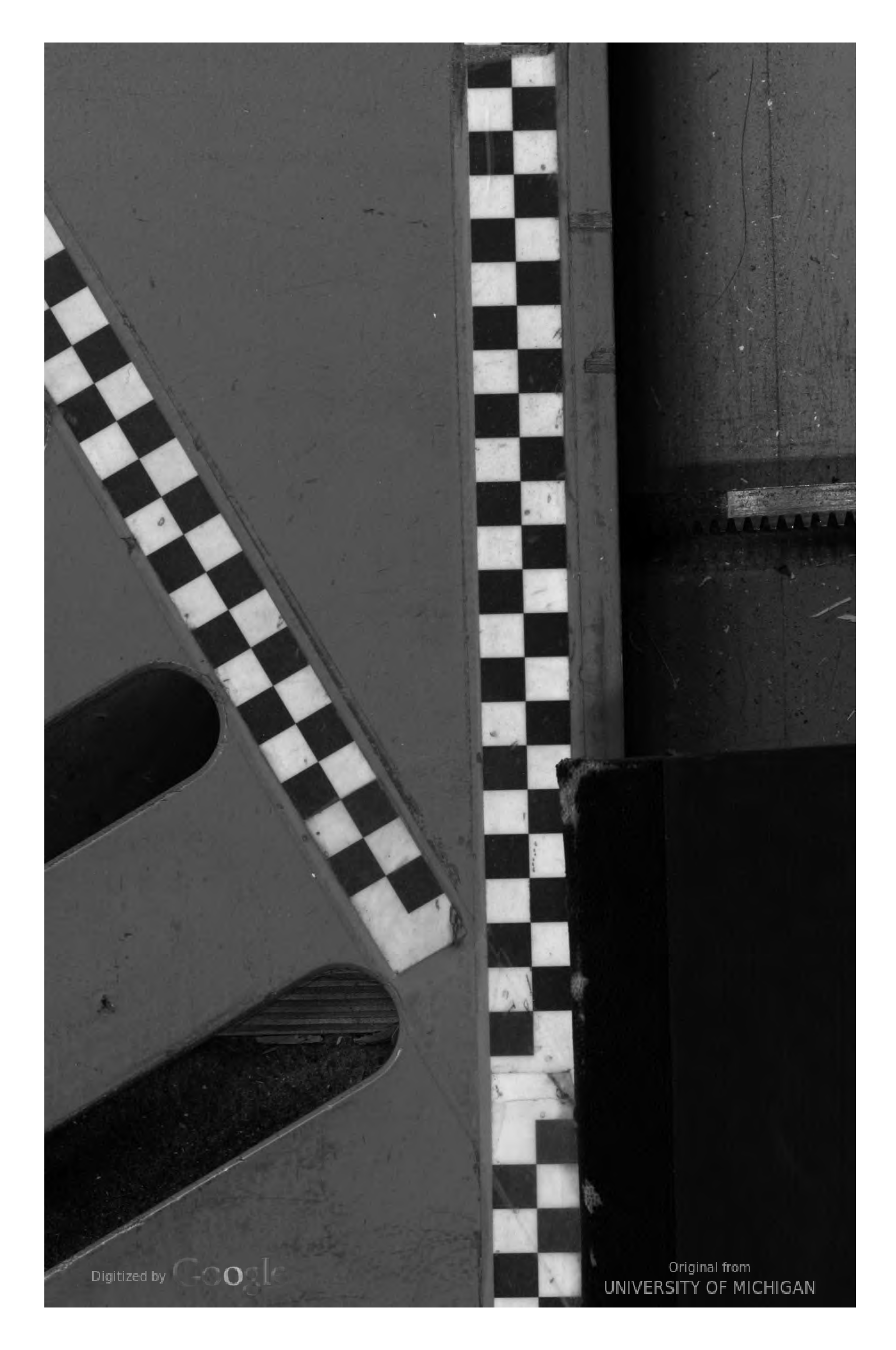
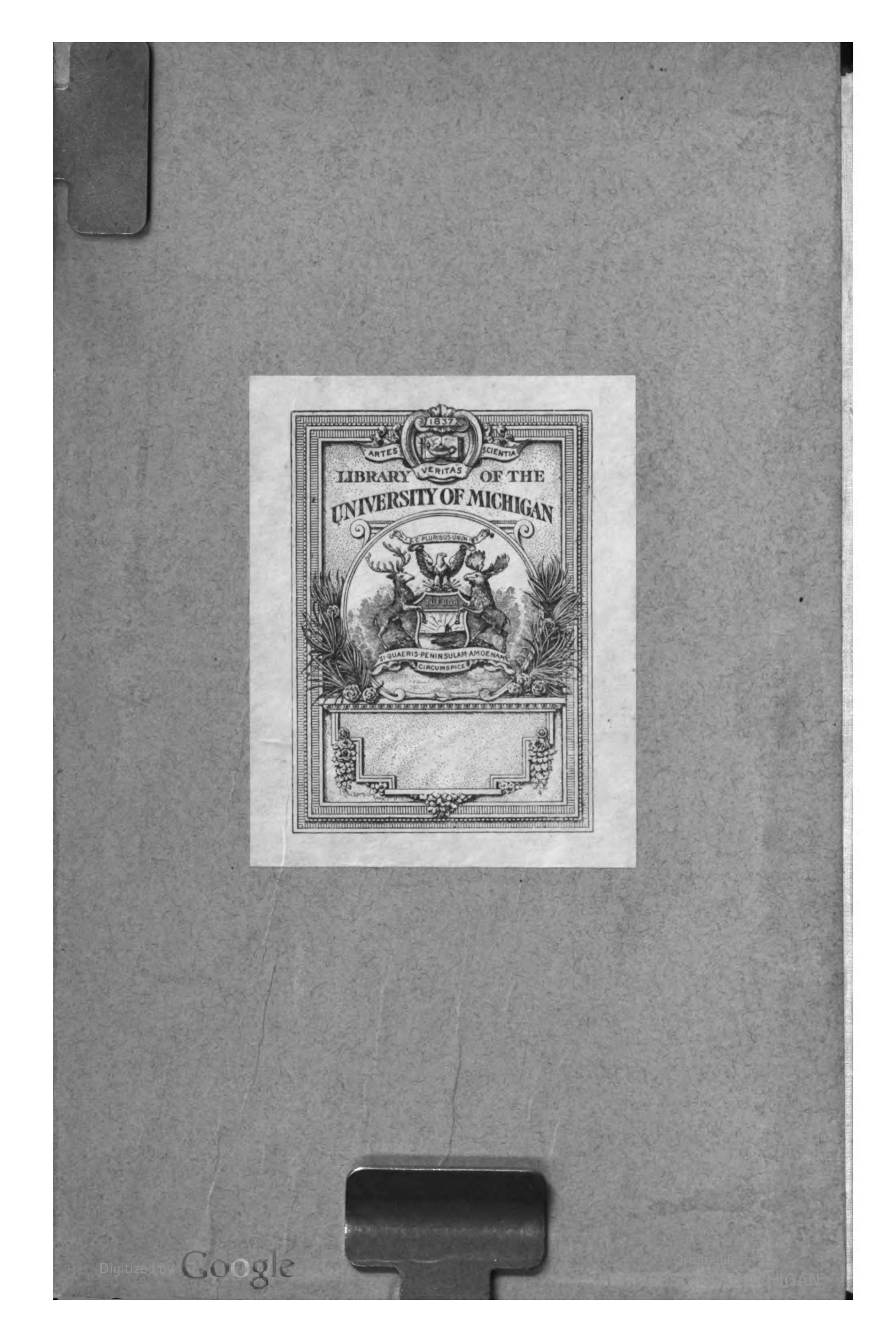
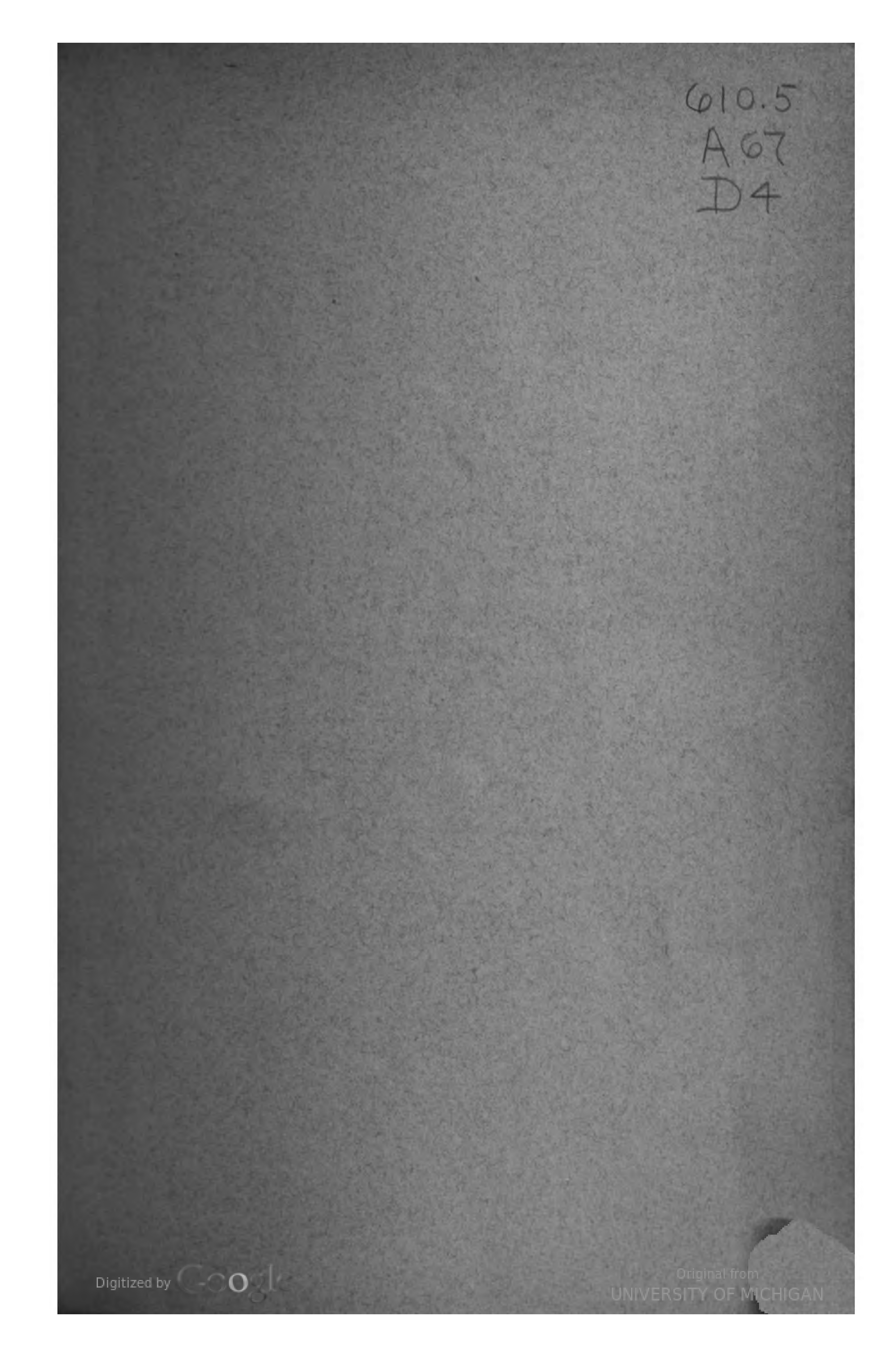

Digitized by Google




1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
TUEBOR
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE



Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick.

Archiv
für
Dermatologie und Syphilis.

Unter Mitwirkung von

AMICIS (Neapel), ARNDT (Berlin), ARNING (Hamburg), BEHREND (Berlin), BETTMANN (Heidelberg), BLASCHKO (Berlin), BLOCH (Basel), BOECK (Christiania), BRUCK (Breslau), BRUHNS (Berlin), BUSCHKE (Berlin), CEDERCREUTZ (Helsingfors), DOHI (Tokio), EHLERS (Kopenhagen), EHRMANN (Wien), FABRY (Dortmund), GALEWSKY (Dresden), GIOVANNINI (Turin), GROSZ (Wien), GROUVEN (Halle), GRÜNFELD (Odessa), HALLOPEAU (Paris), HAMMER (Stuttgart), HARTTUNG (Breslau), HAVAS (Budapest), HELLER (Berlin), HERXHEIMER (Frankfurt a. M.), HOCHSINGER (Wien), JACOBI (Freiburg i. Br.), JANOVSKY (Prag), JESIONEK (Gießen), JOSEPH (Berlin), JULIUSBERG (Posen), KLINGMÜLLER (Kiel), KLOTZ (New-York), KOPYTOWSKI (Warschau), KRZYSZTALOWICZ (Krakau), LANG (Wien), LEDERMANN (Berlin), LEWANDOWSKY (Hamburg), LINSER (Tübingen), LUKASIEWICZ (Lemberg), MAJOCCHI (Bologna), v. MARSCHALKÓ (Klausenburg), MATZENAUER (Graz), MAZZA (Modena), MEIROWSKY (Köln), MERK (Innsbruck), du MESNIL (Altona), NOBL (Wien), OPPENHEIM (Wien), v. PETERSEN (Petersburg), PHILIPPSON (Palermo), PINKUS (Berlin), POSPELOW (Moskau), POSSELT (München), PROKSCH (Wien), REISS (Krakau), RIECKE (Leipzig), RILLE (Leipzig), ROSENTHAL (Berlin), SCHIFF (Wien), SCHOLTZ (Königsberg), SCHUMACHER II. (Aachen), SCHÜTZ (Frankfurt a. M.), SEIFERT (Würzburg), SPIETHOFF (Jena), STERN (Düsseldorf), TOMASCZEWSKI (Berlin), TOUTON (Wiesbaden), ULLMANN (Wien), VIGNOLO-LUTATI (Turin), VÖRNER (Leipzig), VOLLMER (Kreuznach), WAELSCH (Prag), v. WATRASZEWSKI (Warschau), WECHSELMANN (Berlin), WEIDENFELD (Wien), WELANDER (Stockholm), WINTERNITZ (Prag), WOLTERS (Rostock), v. ZEISSL (Wien), ZIELER (Würzburg), ZINSSER (Köln), v. ZUMBUSCH (Wien)

und in Gemeinschaft mit

Doutrelepont, Bonn — **Finger,** Wien — **Jadassohn,** Bern — **Kreibich,** Prag — **Lesser,** Berlin — **Riehl,** Wien — **Veiel,** Cannstatt — **Wolff,** Straßburg

herausgegeben von

A. Neisser, Breslau und W. Pick, Wien.



Hundertsechzehnter Band.
Mit dreiundvierzig Tafeln.

Wien und Leipzig.
Wilhelm Braumüller,
k. u. k. Hof- und Universitätsbuchhändler.
1913



A. Haase, k. u. k. Hofbuchdrucker, Prag.



SACH-REGISTER.



AUTOREN-REGISTER.

Autoren-Register.

Die ersten Maßnahmen der Stadt Nürnberg gegen die Syphilis in den Jahren 1496 und 1497.

Aktenstudien.

Von

Karl Sudhoff (Leipzig).

Was der namhafte Nürnberger Arzt Dr. Hartmann Schedel in seinem handschriftlichen Nachlaß zur Frühgeschichte der Syphilis in seiner Vaterstadt gesammelt oder sonst sich notiert hat, findet man im 9. Hefte der „Studien zur Geschichte der Medizin", Leipzig 1912, p. 20—30, zusammengestellt. Ich habe aber dort auch schon angedeutet, wie durchaus notwendig es mir erscheine, das originale Aktenmaterial der alten Reichsstadt an der Pegnitz zur Frage der Syphilisbekämpfung in den ersten Jahren nach deren Bekanntwerden einer genauen Durchsicht zu unterziehen (pag. 32). Ich mache hiermit für die wichtigsten beiden ersten Jahre den Anfang.

Am ersten Wochentage des Jahres 1496 war Ratssitzung und wir treffen hier zwar noch keine Erwähnung der Syphilis, aber das erste Zeichen davon, daß das Gotteslästerer-Edikt vom Wormser Reichstage (7. August 1495), in welchem die erste dokumentarische Erwähnung der Syphilis („böse Blattern") als Strafe Gottes für fortgesetzten Mißbrauch seines Namens sich findet, in Nürnberger Ratskreisen zu wirken begann und zwar in einer recht interessanten Weise. Es ist nämlich als



Beratungsgegenstand und dabei sich ergebender Beschluß zu Anfang des Ratsprotokollbuchs[1]), der sog. „Ratsverlässe“ aufs Jahr 1496, notiert:

Sabatho post circumcisionis [2. Januar] 1496.

Es ist in eynem erbern rat wolbedachtlich ertaylt, alle die jenen, die im töchterhaws gotz schwür [Fluchen] vnd lesterung thun, sie sein mann oder frawen, dieselben von stund an anzunemen [gefangen nehmen] vnd ins loch zu füren, solichs den schutzen [Wächtern], die im haws hutten, zu befelhen und sie durch ein statknecht offentlich zu warnen.

Im städtischen Frauenhaus [Bordell], wo es stets hoch herging und jeder sich gehen ließ, wollte man also mit dem kaiserlichen Gebot gegen Fluchen und anderes Gotteslästern zuerst ernst machen. Nach kurzer Warnungsfrist sollten alle Übertreter dieses Gebotes gefangen gesetzt werden bis zu definitiver Aburteilung. Mehr will der Beschluß nicht besagen,[2]) vor allem nicht etwa gar Vorsorge treffen, daß nicht im Hurenhaus, wo man die Syphilis meist akquirierte, durch Fluchen etc. diese dort so schon heimische Gottesgeißel zu noch furchtbarerem Wüten gereizt werde, oder so etwas Ähnliches. Daß der Geschlechtsverkehr der Prädilektionsweg für die Spirochaetenübertragung sei, wußte der Nürnberger Stadtrat damals noch nicht. — —

Ich fand in folgender Eintragung die erste Spur einer wirklichen Beschäftigung des Rates mit der Syphilis, 8 Monate später:

Sexta post Egidij [2. Sept. 1496].

Der krankhayt halb genant Mala frantzo der gelarten arzt rat zepflegen. Peter Nutzel, Jorg Koler.

---

[1]) Das Jahr begann in Nürnberg damals am 25. Dezember.

[2]) Ich führe der Vorsicht halber auch den sekundären Wortlaut an, der sich in den sog. „Stadtbüchern“ findet, der Sammlung der wichtigsten Ratsbeschlüsse, wie sie sich der Stadtschreiber nachträglich zurechtschrieb. Der authentischste Wortlaut scheint mir der der Original-Protokollbücher, wohinein die Beschlüsse direkt in der Sitzung notiert wurden. Der Beschluß im „Ratsbuch“ lautet (Nr. 6. Bl. 187v): „Es ist erteylt, alle die Ihenen, die im frawenhaws gotsschwure tun vnd gotslesterung, von stund an anzunemen, sie sein man oder frawen, vnd sie von stund an ins loch zu furen vnd solichs den schutzen, die im frawenhaws hutten, befelhen, sie auch durch ein stattknecht offenlich zu warnen. Actum vt supra.“ Ich habe mich im folgenden an die Protokollbücher selbst gehalten, zumal sie weit ausführlicher und reichhaltiger sind.



Das Ratskollegium beschließt also, sich bei seinen Stadtärzten über die Franzosenkrankheit Rats zu erholen und beauftragt die beiden Ratsgenossen Nutzel und Koler, dieser Sache sich anzunehmen, ein Vorgang, der sich bei allen wichtigen Anlässen wiederholt. Es werden zwei oder drei Mitglieder des Rats als Referenten bzw. Beauftragte („Helfer") ernannt und die betr. Sache zur Erledigung ihnen überwiesen.

Wie ich im obengenannten Studienhefte p. 21—24 schon mitgeteilt habe, hatte sich im Ratsauftrag schon 3 Tage vorher das Stadtärzte-Kollegium mit der Frage der Ansteckungsfähigkeit der Syphilis beschäftigt. Die dort genannten „Duo de Consilio" sind gleichfalls zwei solcher Ratsdelegierten, wie wir sie eben kennen gelernt haben, wenn nicht geradezu die Herren Nutzel und Koler selbst. Die Stadtärzte hatten dem Rate bestätigt, was dieser, nach der Fragestellung zu schließen, vorher schon angenommen hatte, daß die Krankheit kontagiös sei und als praktisch wichtige Konsequenz dessen: „Quamborem et homines et vestes propter contagiosum vaporem vitandi sunt, praecipue in locis strictis."

Zunächst verlautet nichts von sofortigen Ratsbeschlüssen in diesem Sinne. Einigermaßen dunkel ist eine fernere Eintragung im Ratsprotokollbuch, die den Beschluß enthält, sich mit Herzog Georg zu benehmen, wegen der „Malafrancia". Es ist zweifellos Herzog Georg von Bayern mit diesem Beschlusse gemeint:

Sabato post Kunigundis. [10. Sept. 1496].

Item ertailt der malafr(an)cia zu handeln pej hertzog jorgen, so er czu landt kombt.

was es aber damit für eine Bewandtnis hat, läßt sich ohne weiters nicht sagen. Herzog Georg war damals nach Italien aufgebrochen und stand zwei Monate lang mit König Maximilian, im Bunde mit Venedig und Mailand, gegen Florenz und Frankreich im Felde.[1]) Man mochte von ihm also die neuesten Nachrichten und Erfahrungen über die angeblich frisch aus Italien importierte Krankheit in epidemiologischer, prophylaktischer und therapeutischer Hinsicht erhoffen, wie denn der Rat be-

[1]) Sigmund Riezler. Geschichte Baierns. III. Band. Gotha. 1889. p. 566 und meine „Erstlinge der Syphilisliteratur", München 1912. p. 18.

sorgt war, für seine Ärzte und sich selbst Mittel und Maßnahmen gegen die Syphilis aus Italien zu erlangen, wie ich nach Schedelschen Notizen im Studienheft „Aus der Frühgeschichte der Syphilis"[1]) nachgewiesen habe. Daß Herzog Georg am eigenen Leibe Erfahrungen über die Syphilis gemacht hätte, läßt sich nur vermuten, nicht beweisen, so viel ich sehe. Zügelloseste Sinnlichkeit war ja ein hervorstechender Charakterzug des schönen Mannes, darüber sind die zeitgenössischen Berichterstatter einig; die „Freundinnen" standen hoch bei ihm in Wertung.[2]) Seine Todeskrankheit, die bald auf Turnierstöße auf die Magengegend, bald auf das „Zutrinken" geschoben wird, läßt, soweit die Schilderungen vorliegen, kein sicheres Urteil zu.[3]) Die Leber wurde „wie ersotten und voller böser Blattern" gefunden. Aber wenn auch der Verdacht auf Lues nicht so ganz unbegründet sein mag, so ist damit doch nichts für den September 1496 bewiesen, da der Herzog am 1. Dezember 1503 verstarb, noch weniger, daß der Rat von Nürnberg schon im September 1496 von seiner etwaigen syphilitischen Infektion Kenntnis gehabt hätte. Es dürfte also doch wohl unsere erste Vermutung der Wahrheit näher kommen.

Wichtiger ist folgender Beschluß vom Monatsende.

Sabato post Michahelis 96. [30. Sept. 1496].

Zum handel der schweren kranckheyt malafrantzo zubescheyden vnd ratspflegen, M. Mandel, Jorg Koler, vnd der Stad zu Bamberg ein erbare schrifft zuthun.

Man kann also immer noch nicht zu greifbaren Entschlüssen kommen und ernennt abermals Referenten, M. Mandel und den vorher schon einmal hierzu nominierten Jörg Koler. Was der Brief an die Stadt Bamberg zu bedeuten hat, werden wir gleich sehen.

Offenbar neigt man schon zu dem Beschlusse, eines der Nürnberger Hospitäler oder Siechenhäuser zur Unterbringung der bedürftigen erkrankten Bürger zu bestimmen, wie man auch schon in Pestzeiten ähnliche Anordnungen getroffen hatte; und eine pestähnliche Seuche vermutete man ja hinter der an-

[1]) Studienheft 9, pag. 71.

[2]) Riezler. Geschichte Baierns. III. pag. 582.

[3]) Ebenda. pag. 580/581.

geblich neuen Krankheit, von der jetzt ein so groß Geschrei war. In einer der nächsten Ratssitzungen kommt man denn auch einen kleinen Schritt weiter.

Tercia Franciscj 1496 [4. Oktober].

Der kranckheyt halb malafranzoß ist befolhen zu ratslahen, ob ymant dar an kranck wurd, ob dieselben zum heyligen crewtz zuenthallten weren. Im hof, Jorg Koler.

Neben Koler wird nun Imhof mit der Weiterführung dieser Angelegenheit betraut und die alte kleine Pilger- oder Elendenherberge „Zum heiligen Kreuz" als Franzosenhaus in Aussicht genommen.

Auf eine völlig andere Gedankenrichtung über die Ätiologie und die Verbreitungswege der Lues weist ein Beschluß der nächsten Ratssitzung:

Quinta post Francisci 96 [6. Oktober 1496].

Der Stat von Bamberg widerumb ein erbere schrifft zuthuen, der kranckheyt halb mala franzoß. Vnd do bej laut lassen werden, das sich yder mann vor schweynen flaisch huet.

Vnnd mit den Schawern der schwein ein zymlich redt zuthund, mit der schaw ein auff sehens zuthund.

Man war auf die Beschaffenheit des Schweinefleischs schon seit einigen Tagen aufmerksam geworden und witterte Unrat, wie eine Schlußnotiz zum Protokoll der Sitzung an der Sekunda [Montag] post Michaelis beweist [2. Oktober]:

„Item verlassen, ratschlagen des schwejnen flaysch halben."

Nun ist es ja bekannt, daß in Epidemiezeiten auch vom Schweinefleischgenuß vielfach abgeraten wird, daß auch Schellig (Schelling) in seinem „In pustulas malas .... Salubre consilium", das noch nicht lange erschienen war, Bl. a_3r neben anderem Fleisch auch von dem Genuß der „caro .. porcorum sallita vel non sallita" abrät. Das kann aber zu der Sorge des Rates, die er nach Bamberg laut werden läßt, und der Anweisung an die Nürnberger Fleischbeschauer, besonders auf die Beschaffenheit des Schweinefleisches Obacht zu geben, die Veranlassung nicht gebildet haben. Leider sind die Gutachten der fachmännischen Beiräte des Rates, die aus anderen Jahrzehnten so wertvolles Material erbringen, aus der diesmal in Frage kommenden Zeitspanne nicht mehr vorhanden. Es muß also für heute dieser Punkt noch ungeklärt bleiben, was der

Rat vom Schweinefleisch für die Syphilisausbreitung fürchtete und woher ihm diese Warnung gekommen ist. Da man das benachbarte Bamberg ganz besonders eindringlich darauf hinwies, muß diese Warnung doch von autoritativer Seite dem Rate zugegangen gewesen sein. Allerdings schweigen die Ratsprotokolle späterhin völlig von den Schweinefleischgefahren für die Luespropagierung, aber der Tübinger Professor Johann Widmann schreibt im nächsten Jahre, „daß man mehrerorts syphiliskranke Schweine gefunden habe".[1]) Nürnberg hat also nicht allein gestanden mit seiner Sorge um Übertragung der Krankheit durch Genuß von krankem Schweinefleisch. — —

Vierzehn Tage darauf faßt man endlich über die Unterbringung der Syphiliskranken bindende Beschlüsse, die mit denen in Freiburg im Breisgau[2]) und Frankfurt am Main[3]) mir bekannt gewordenen recht auffallend übereinstimmen.

Quinta post Galli [20. Oktober] 1496.

Item die krancken person mit der Malafranzoß, die hie Burger oder Inwoner sind, sollen zum heiligen Creutz, die armen unuermögenden vmb gottes willen eingenomen, aber die ettwas haben, mit denselben sol es, wie mit den krancken in dem nechstuergangen sterben der zerung halben beschehen ist, gehalten werden, vnd so pald ein krancker auß dem petleger kompt vnd wider vnd fur gen vnd wandern mag, sol er furderlich von dieser Stat gewisen werden, vor seiner gesundhait nit herein zekomen.[4])

Wenige Tage später protokolliert man folgenden Beschluß, der den vorhergehenden kommentiert.

---

[1]) Tractatus de pustulis ‖ que vulgato nomine dicuntur mal de ‖ franzos Doctoris Johänis widman". Bl. a_2r des Straßburger Originaldruckes: „. . . generant eos . . . carnes porcine : maxime vero porcorum ex his pustulis infectorum, sicut plerisque in locis nunc reperti sunt . . ."

[2]) Aus der Frühgeschichte der Syphilis. Studienheft 9. 1912. p. 33ff.

[3]) Anfänge der Syphilisbeobachtung und Syphilisprophylaxie in Frankfurt a. M. Dermatol. Zeitschrift. 1913. 1.

[4]) An manchen Stellen ist der Wortlaut des „Ratsbuches" noch klarer, so, wenn es hier heißt: „Es ist erteylt die armen vnuermugenden burger vnd burgerin, inwoner vnd inwonerin, die mit der kranckhayt der Malafranzoß beladen sein, vnd nit narung haben, zun heyligen Crewtz einzunemen, doselbst mit zymlicher notturfft essens, drinckenß vnd legers zu uersehen, vnd so der krancken sachen also gestallt werden, das sie wanndern mugen, sollen sie hinwegck von der stat gewisen werden vnd ine gesagt, vor vnd ee sie wider gesundt werden nit wider herein zukomen."

Sabatho post xj M virginum [Undecim milia virginum, 22. Okt.] 96

Die elenden frembden person, die iczo im spital vnd an der kranckhayt mala franczoß kranck sein, sollen ein zeyt lang, biß sie geen mögen, dar Innen enthaltten vnd furder weg gewisen, dar nach sol nymant, der mit diser kranckhayt besuerdt [beschwert] vnd frembd ist, darinn aufgenomen, es werde dann, das ymant daher käme, der so gar kranck wer vnd nymantz het, der solle als in der hohsten not des, biß es besser vmb in wirdt, nit vertriben werden, doch mit wissen eins erbern rats.

So sollen die Ihenen, die mit solicher kranckhayt beladen hie, burger vnd Inwoner, vnd so arm sein, das sie von eygem vermogen nit zu leben haben, zum heyligen creutz eingenomen werden.

Es wird also auch in Nürnberg wie in Besançon, Ferrara, Freiburg und Frankfurt zwischen Einheimischen und Ortsfremden streng unterschieden, nach dem altorientalischen Brauche den Leprösen gegenüber, den Caelius Aurelianus uns aufbehalten hat.[1]) Als Franzosenhaus wird das Elendenhaus (Pilgrimshaus) „Zum heiligen Kreuz" definitiv festgesetzt. Dort sollen alle Bürger oder sonst Eingesessenen, die von der Syphilis befallen werden, Aufnahme finden, die Bedürftigen auf Stadtkosten, die Bemittelten gegen Bezahlung, konform den Bestimmungen, die man für das Pesthaus bei der letzten Epidemie getroffen hatte.[2]) Auch die Ortsfremden, soweit sie schon Aufnahme gefunden haben, sollen eine Zeit lang dort verpflegt werden, sobald sie aber das Bett verlassen und etwas hin- und hergehen können, sollen sie aus der Stadt verwiesen werden bis nach ihrer völligen Genesung. Künftig solle überhaupt kein Ortsfremder mehr im Heiligkreuz-Spital Aufnahme finden, außer ganz schwer Kranken in höchster Not, worüber aber dem Rate besonderer Bericht zu erstatten sei. Alle nicht in Nürnberg heimatberechtigten Syphilitischen werden also der Stadt verwiesen, wenn sie sich nur irgend schleppen können.

Auch mit der anfangs beabsichtigten, zwangsweisen Überführung aller Luetischen ins Spital „Zum heiligen Kreuz" scheint man es nicht mehr so ernst nehmen zu wollen, wie am ersten Tage. Es ist schließlich nur noch von der Aufnahme der wirklich

---

[1]) Vgl. „Aus der Frühgeschichte der Syphilis." Studienheft 9. Leipzig. 1912. pag. 31 ff.

[2]) Ich komme weiter unten im Zusammenhange auf die ganzen Pestabwehrmaßregeln im Jahre 1494 zu sprechen, die in vielem Vorbild für die Maßregeln gegen die Syphilis gewesen sind.

Armen ins Spital die Rede, für deren Ergehen der Rat auch in der Folgezeit, da es sich ja um Stadtbürger handelt, weitere Vorkehrungen trifft, wie schon die folgende Protokollierung erkennen läßt.

Quinta, vigilia Simonis et Jude. [27. Okt. 1496].

Der pfleger zum heyligen Crewts sol den armen krancken an der bosen kranckhayt doselbst ir pfrundtlein zupessern mit fleisch der anderin.

Zu hanndels mit Wolff Bomer, ob der guttlich auß dem hawß dar inn er kranck ist, moch pracht werden.

Der vom Ratskollegium ernannte Pfleger beim Spital „Zum heil. Kreuz“ wird also angewiesen, aus den Stiftungsgeldern für Fleisch, die für dort verpflegte Pilgrime gemacht waren, auch den jetzt dort aufgenommenen Syphilitischen Zuwendungen zu machen, damit auch deren Ernärung gebessert werden könne.[1])

Ehe wir die Fürsorge-Maßnahmen im Heiligkreuz-Spital weiter verfolgen, müssen wir, um den Zeitpunkt ihres Erlasses genau zu fixieren in der Reihe der prophylaktischen und die Syphilis direkt bekämpfenden Verordnungen des Rates von Nürnberg, den folgenden Ratsbeschluß von der Mitte November kennen lernen, von dem schon seit lange berichtet worden ist.

Quinta post Martinj [17. Nov. 1496].

Den badern bey x gulden peen zu verpieten, das sie dar ob sein, das die schweren krancken nit gepadt, auch ir lesser vnd scherer, ob sie zu denselben geen, das sie dann die messer, lasseyßen vnnd annderß zu den gesundten nit mer prawchen, bey der peen auch x gulden, Jörg Holtschuher vnd St. Volkamer.

So also lautet der Beschluß, wie er in der Ratssitzung gefaßt wurde; was bisher seit Waldau immer wieder angeführt wurde und auch von mir im Studienhefte „Aus der Frühgeschichte der Syphilis“, pag. 28 ff. mitgeteilt und besprochen wurde, ist der Wortlaut, wie er im „Ratsbeschlußbuch“ als wichtige Verordnung von dauernder Bedeutung niedergelegt ist. Es sind denn auch zwei Ratsmitglieder von besonderem Gewicht zur Überwachung der Ausführung dieser Ratsverordnung bestimmt worden, ein Holzschuher und ein Volckamer.

[1]) Die schrecklichen Hungerkuren, die bald Mode wurden, gab es also damals in Nürnberg noch nicht.

Doch kehren wir zur Unterkunfts- oder Unterbringungsfrage der Luetischen zurück! Wir treffen bald auf folgenden wichtigen Beschluß:

Quinta vigilia Katherine [24. Nov. 1496].

Es ist bey einem erbern rat erteylt vnd verlassen, zuuersuchen, ob noch ein gemach zum heyligen crewtz zumachen were, den armen lewten an der kranckheyt mala franzoß. Jacob Graland, M. Mendel.

Auch zu ratschlahen, wie in zuhilff zukomen sey, mit petteln oder annderm.

Bisher war, wie Mummenhoff[1]) angibt, nur ein Zimmer im Heiligkreuzspital mit Syphiliskranken belegt gewesen; es stellte sich aber zu Ende November das Bedürfnis heraus, noch einen weiteren Raum zur Belegung mit Luetischen zur Verfügung zu haben. Es sollte also, so beschloß man, „noch ein gemach" für sie geräumt und hergerichtet oder gar gebaut[2]) werden. Daß dadurch die Inanspruchnahme des Stadtsäckels zunehmen mußte, war klar, und der Rat stellte Erwägungen an, in welcher Weise man wohl die Mittel zur Unterstützung der Unglücklichen am besten und schonendsten beschaffen könne. Man verfiel auf den Bettel in Straßen und Kirchen, der auch den Leprösen zustand, wollte sich aber wohl nicht recht zu diesem Ausweg entschließen, den man z. B. in Frankfurt am Main zur selben Zeit ganz unbedenklich beschritt. In Nürnberg ging man schon damals mit dem Gedanken um, die Bettelei auf den Straßen und in den Kirchen und vor den Stadttoren einzuschränken, ja völlig abzuschaffen, wie es die „New ordenung der betthler halben" vom Jahre 1522 durchführt.[3]) Dort wird sogar den Leprösen das Betteln untersagt, „des gleichen die glöckner der Sundersiechen abthun, dan die Sundersiechen vnd Findelkindt sunst außkommen haben." Auch die Bettelei der

---

[1]) Festschrift zur Eröffnung des Neuen Krankenhauses der Stadt Nürnberg. 1898. p. 104.

[2]) Im Ratsbuch Nr. 6 Bl. 198r lautet der nämliche Beschluß: „Es ist erteylt, den armen krancken lewten, die der newen plage halb der mala franzoß zum heyligen krewtz sein, noch eynen gemach daselbst zu Irer enthalttung zupawen.

[3]) Ich benutzte einen Originaldruck aus jener Zeit: „New ordenung der | betthler halben, In der stadt | Nurmberg, hoch von | nöthen beschehen | Im. 1522. [Adlerschild] Gedruckt tzu Leypßgk durch Wolffgang Stöckel." 4 Bll. 4°.



Syphilitischen oder für die Syphilitischen wird gänzlich damals abgeschafft, sie hatte also doch in und bei Nürnberg einzureißen begonnen. Auch für den Arzneibedarf kranker Bedürftiger wird Anweisung gegeben: „Sollten auch die [ellenden] Frantzöser zukünfftig in mangel, gespürt werden, mehr dan yetzt, den sol von disem Almusen auch geholfen werden.“ [1])

Als die Winterkälte im ersten Jahr der Nürnberger Syphilisfürsorge zunahm, faßte man folgenden Beschluß:

Tercia Johannis ewangeliste 97 [27. Dezember 1496]. [2])

Den armen krancken menschen zum heyligen crewtz Holtz zugeben xx maß. vnd den eynen armen, der die kranckhayt nit hat, in Spital zu nemen.

Die „armen kranken Menschen zum heiligen Kreuz“ sind hier ausschließlich als Syphilitische zu fassen; was sonst im Hause zum heiligen Kreuz verpflegt wurde, waren Zugewanderte bzw. auf der Wanderschaft Befindliche, keine eigentliche Kranke. Für diese Fremdlinge war durch Stiftungen genügend vorgesorgt, auch mit Feuerung, welche den Syphilitischen fehlte. In das eigentliche Krankenhaus, das „Spital“, [3]) fanden Syphilitische keine Aufnahme, wie wir schon gesehen haben und noch öfters sehen werden. Dafür dient auch der zweite Satz obenstehenden Beschlusses als bündiger Beleg, der ausdrücklich besagt, daß ein anderer armer Kranker, „der die [Franzosen-] Krankheit nit hat“, ins Spital aufgenommen werden sollte. Es beweisen es überdies zwei andere direkt folgende Eintragungen, die Franzosenkur betreffend, die wir gleich kennen lernen werden.

Die Beschaffung von Syphilisheilmitteln und erfahrener ärztlicher Hilfe für diese Krankheit beschäftigte damals den Rat besonders stark.

---

[1]) Wie groß der Fortschritt dieser und anderer Bestimmungen gegenüber der Bettelordnung von 1478 ist, ergibt ein Vergleich mit der letztgenannten, die in den „Nürnberger Polizeiordnungen, hrsg. v. Joseph Baader“, Stuttgart 1861, p. 316—320, abgedruckt ist.

[2]) Das neue Jahr begann mit Weihnachten.

[3]) Es kommt hier immer das Heilige Geist-Spital in Betracht, das gerade eine große bauliche Erweiterung erfuhr, wenn von einem Krankenhause im allgemeinen die Rede ist.



Schon am 17. Dezember 1496 findet sich eine Eintragung über ein Syphilisrezept:

Sabbato post Lucie 96.

Das Recept contra Malafranza zu examiniern durch die doctores der ertzney. Im Hof, Wilbolt Birckamer.

Offenbar war dem Rate durch seine weitreichenden Beziehungen von auswärts ein Franzosen-Rezept zugegangen, und er beschließt, es seinen Stadtärzten vorlegen zu lassen. Mit der Weiterbetreibung dieser Angelegenheit werden Imhof und Willibald Pirckheimer beauftragt. Daß der Rat solche Rezepte aus Italien seinen Ärzten zur Verfügung stellte, haben wir oben schon erwähnt.[1])

Am 27. Dezember faßte man direkt nach dem Beschluß über eine Überweisung von Holz zur Feuerung in den beiden mit Syphiliskranken belegten Stuben im Hause „Zum heiligen Kreuz" folgende zwei Beschlüsse:

Zu Hannsen Fischer bescheyden vnd in der ertzneyhalb für die plottern zu befragen. Aßm[us] Haller.

Vnd mit den Artzt, der sich außgibt er könn für die plottern, ime an ettlichen versuchen lassen vnd ein par gulden darauff geben.[2])

Man hatte also davon gehört, daß Hans Fischer ein Syphilismittel habe und will darüber Näheres eruieren, beschließt aber auch mit einem von auswärts zugezogenen Heilkünstler, der sich als in der Franzosenkur erfahren hinstellte, einen Versuch zu machen, vermutlich an einigen Kranken im Heilig Kreuzhause ihn seine Kunst erproben zu lassen.

So ganz schlecht muß der Versuch nicht ausgefallen sein, wenigstens nach Ansicht der Ratsdeputierten; denn am 21. Januar 1497 treffen wir auf folgende Eintragung:

Sabato Agnetis 1497 [21. Januar].

Dem artzt fur die malafranzoß zu burger auffzunemen vnd das burgerrecht zu schencken.

Daß der nun als Bürger unter Erlaß des Bürgergeldes aufgenommene, mit der damals allgemein bei den herum-

---

[1]) Vgl.: „Aus der Frühgeschichte der Syphilis". 1912. 9. Studienheft. pag. 71.

[2]) Im „Ratsbuch" 6 Bl. 206v heißt es: „Mit dem artzet, der sich außgibt, er kann die Malafranzoß vertreyben, anzusetzen, ine sein kunst an ettlichen lassen versuchen, ist sie dann gerecht, im von eynem yden krancken ein par gulden geben, zu heylen".

ziehenden Franzosenärzten üblichen Quecksilberschmierkur in 3 Wochen einige Erfolge erzielen konnte, ist ja nicht gerade verwunderlich.[1]) Die eingesessenen Ärzte und vor allem die Stadtärzte werden trotzdem ob dieser Auszeichnung eines Kurpfuschers keine besondere Freude gehabt haben. Aber der Rat sah die Sache wohl anders an. Er mochte es sogar für seine Pflicht halten, seinen Bürgern einen, der in der Behandlung der angeblich völlig neuen Krankheit schon längere Erfahrung besaß, in dieser Weise zur Verfügung zu stellen. Leichtsinnig mit der Gesundheit seiner Mitbürger zu spielen, war nicht in seinem Sinne und auch über die Gefahren des Kurpfuschertums war er nicht völlig im Unklaren, das zeigt uns ein Ratsbeschluß aus dem nämlichen Jahre:

Secunda post Mauricij 97 [25. Sept.].

Zu ratschlahen den Winckelertzten, die nit gelert sein vnd leyb artzney pflegen, wie der abzukomen sey. P. Nutzel, M. Mendel.[2])

Zur „Leibarznei“, also der inneren Medizin, rechnete die Syphilis mit ihren Hautaffektionen nach der damaligen Zeitanschauung allerdings nicht. Doch hat der Nürnberger Rat mit der Gestattung der Praxisausübung an einen „Platterarzt“ seine Pflichten gegen seine Stadtgenossen und gegen die Ärzte der Stadt der angeblich neuen Krankheit gegenüber nicht etwa schon für erfüllt gehalten. Er sucht immer noch weitere Verbindung mit Sachkundigen, von denen er Nachricht erhielt, anzuknüpfen und sich und den Seinen neue Waffen gegen das „neue“ Leiden zu verschaffen.

So hat er noch am letzten Tage des Jahres 1496 zwei Beschlüsse in dieser Richtung gefaßt:

Sabbato Siluestri 1497 [31. Dezember 1496].

Mit dem Statartzt von Ingolstat, meyster Micheln, zuhanndeln von wegen der ertzney fur die newen kranckheyt. Jorg Holtschuher, Wilbolt pirchamer.

---

[1]) Im Ratsbuch Nr. 6, Bl. 211, heißt es denn auch: „Den artzt, der ettlich lewt für die malafranzoß geertzneyet vnnd geheylet hat, zu Burger aufizunemen . . .“

[2]) Ich komme demnächst an anderer Stelle auf die Maßnahmen des Nürnberger Magistrates gegen das Kurpfuschertum eingehend zu sprechen. Vgl. das vorläufige Referat in den Verhandlungen der historischen Sektion der Naturforscherversammlung zu Münster 1912.



Vnd mit dem artzt in welischen lannden noch zur zeyt zu bemen [Böhmen].

Auch mit einem Ingolstädter Stadtarzt, der offenbar Syphilisrezepte besitzen sollte, sucht er anzuknüpfen und ernannte zu diesen Verhandlungen mit Magister Michael seine Bevollmächtigten. Mit einem italienischen Arzt, der sich gerade in Böhmen aufhält, sucht man gleichfalls zu verhandeln. Der Weizen der Franzosenärzte blühte! —

Manche der durch Ratsvermittlung nach Nürnberg gekommenen Syphilisrezepte können wir wohl in den Sammlungen Dr. Hartmann Schedels wiederfinden, deren antisyphilitischen Inhalt ich im 9. Studienheft, p. 61—76, zusammengestellt habe. Dort habe ich ja auch einen Brief eines Nürnberger Arztes, der von diesem Bestreben des Nürnberger Magistrates, seine Ärzte auf dem Laufenden zu halten in den neuesten Syphilisheilmitteln, authentisch Kunde gibt, mitteilen können (p. 71), in dem es heißt „consilia medica contra malum francicum per medicos italicos edita per consules nostros medicis nostris fuere tradita".

Seine Hauptaufgabe sah aber der Rat der Stadt in der Sorge für die Unterkunft und Pflege bedürftiger Luetischer, davon gibt auch ein anderer Beschluß vom letzten Tage des Jahres 1496 erneut uns Kunde:

Sabato Siluestri 1497 [31. Dezember 1496].

Ein arme tochter, die auß dem tochter haws [Bordell] komen, gepeicht hat vnd ir puß angetreten vnd mit der kranckheyt mala franza beschwerdt ist, zum heyligen crewtz einzenemen.

Es handelt sich hier um eine Prostituierte, die sich durch pflichtgemäßes Verhalten gegen die kirchlichen Gebote bei der als Gottesstrafe angesehenen Krankheit zur Franzosenkur vorbereitet hat und nun in das Pflegehaus zum heiligen Kreuz Aufnahme findet, wo der Platz schon wieder anfängt knapp zu werden, wie ein Ratsbeschluß vom Anfang Januar zeigt:

Quinta post Erhardi 1497 [5. Januar].

Es ist erteylt von wegen der armen kranncken menschen zum heyligen croitz das haws zu Sant Johannß besichtigen, ob noch mer menschen doselbst zu hillff vnd enthaltung einzupringen weren. S. Schurstab, Jorg Koler, vnd solln Wilhelm Haller zu in nemen.



Mehr als die zwei bisher belegten Räume waren für Syphiliskranke dort nicht verfügbar, und die scheinen überfüllt gewesen zu sein, so daß ein vorschauender Rat der Stadt anderwärts Umschau halten läßt. Zunächst dachte man an den Frauen-Siechenkobel zu St. Johannis, nahe bei dem Pilgrimshaus zum heiligen Kreuz. Aber auch dies Leprosenhaus für Frauen scheint meistens völlig belegt gewesen zu sein, so daß man keine große Hoffnung hat, da noch syphilitische Frauen unterbringen zu können. Der Rat beauftragt zwei Ratsgenossen, wie üblich, zu persönlicher Nachschau und Verhandlung und weist sie an, sich mit Wilhelm Haller, dem Pfleger vom Heiligen Kreuz zu benehmen und ihn zu ihren Besichtigungen und Besprechungen hinzuzuziehen. Auch der folgende Fall wird den gleichen Ratsmitgliedern übertragen:

Sabatho post Erhardj [7. Januar 1497].

Es ist erteylt, die wagnerin, ein burgerin mit sampt irem sunlein vnd tochterlin, die alle die elende kranckhayt haben, zum heyligen Creutz einzunemen, vnd ob person, die do weren, die nit burger oder inwoner seint vnd wabern mogen, hinwegkschieben. S. Schurstab, Jorg Koler. Mag es zum heyligen Crewtz nit sein, zu Sant Johanß.

Für eine Bürgerin von Nürnberg mit zwei Kindern soll unter allen Umständen Unterkunft geschaffen werden, da alle drei an der Syphilis leiden. Sollte im Hause zum heiligen Kreuz kein Platz mehr sein, so sind etwaige nicht Heimatberechtigte, die irgend reisefähig sind, auszuweisen. Sollte das nicht möglich sein, solle man im Leprosenhaus zu St. Johannis für die Mutter mit den beiden Kindlein Raum schaffen. Dort scheint man sich unter Anführung triftiger Gründe geweigert zu haben, Syphilitische aufzunehmen, wie das vielfach in Leproserien geschah; der Rat beschließt also 1½ Wochen später:

Tercia Anthonij 1497 [17. Jan.].

Es ist erteylt, die sundersichen frawen, souil der zu Sant Linhart sein, ein zeyt lang hinvber zu Sant Johanns zu nemen, nachdem der pfleger Sant Johanns sollichs willigt, vnd die personen der Newen Kranckheyt, der sich die ertzt vnterziehen, hinüber zu Sant Linhart zu nemen.

Es ist erteylt ein frawen auß dem tochterhaws, einen genant der ortel, zum heyligen crewtz anzunemen vnd vmb den Barben knecht erkunden; ist er ettlich zeyt hie gewesen, in auch anzunemen. Jacob Grolant.

Man kommt also überein, die weiblichen Leprösen aus dem Aussatzhaus zu St. Leonhard nach St. Johannis für einige



Zeit hinüber zu nehmen, wozu sich der dortige Pfleger bereit erklärt hat, und Syphilitische bei St. Leonhard unterzubringen. Außerdem beschließt man, abermals eine Bordelldirne und einen erkrankten Mann in der Elendenherberge Zum heiligen Kreuz unterzubringen, desgleichen einen Barbierknecht, wenn er schon längere Zeit in Nürnberg sich aufgehalten habe. Man sah die Isolierung und Versorgung des letzteren offenbar als besonders dringend an, weil er zur Verbreitung der Krankheit besonders leicht Veranlassung geben konnte, was ja bei den Bordellinsassen[1]) in noch erhöhtem Maße galt, ohne daß diese naheliegende Erkenntnis sich von vornherein überall durchgesetzt hätte, wie uns manche Einzelbeobachtungen aus den ersten Jahren des Bekanntseins mit der Syphilis dartun. In Nürnberg hatte man von Anfang an einen schärferen Blick und gab die Weiber aus dem Frauenhaus sofort in sachgemäßen Verwahr und Pflege.

Eine 8 Tage später ergangene Entscheidung bestimmt generell, daß Franzosenkuren im Leprosenhaus (zu St. Leonhard) vorzunehmen seien, was ja implicite auch schon der Beschluß vom 7. Januar besagte.

Tercia post Vincencij 97 [24. Januar].

Die Siechen personen an der malafranzoß, die man ertzneyen wil, im Siechenhawß zuzepringen. Eraßm. Haller; solichs Wilhelm Haller anzusagen.

Daß man von dieser Neuerung dem Pfleger des von Anfang für die Unterbringung der Syphilitischen bestimmten Pilgrimshauses Zum heiligen Kreuz ausdrücklich Kunde zugehen läßt — denn als solcher fungierte damals Wilhelm Haller, wie wir noch sehen werden — ist nur selbstverständlich. Man darf daraus aber nicht etwa schließen, daß damit das Haus zum heiligen Kreuz etwa als Pflegehaus für die Syphilitischen in Wegfall gekommen wäre. Wilhelm Haller sollte nur darüber informiert sein, wohin er Leute schicken konnte, die um Aufnahme ersuchten, für die der Platz aber nicht reichte. Daß jetzt schon ein Unterschied in der Richtung gemacht worden

[1]) Nirgendswo wurden Töchter eingesessener Bürger in das Frauenhaus aufgenommen; das war geradezu verboten. Es handelt sich bei den „freien Frauen" im Bordell immer um fremde Dirnen, die also an und für sich keinen Anspruch auf Verpflegung und Kur hatten und meist auf die Landstraße geworfen wurden.

sein sollte, das Haus zum heil. Kreuz mehr als Versorgungshaus für langwierige oder unheilbare Kranke und das St. Leonhards-Siechenhaus für frische Fälle, die nur einer Kur von wenigen Wochen voraussichtlich zu bedürfen schienen, in Verwendung zu nehmen, ist nicht gerade wahrscheinlich,[1]) wenn es auch die Worte „die man arzneien will", im Beschlusse vom 24. Januar 1497 recht nahe zu legen scheinen. Es würde dazu ja auch folgender Beschluß scheinbar stimmen:

Secunda post Erhardi 97 [9. Januar 1497].

Den armen krancken menschen mit der bosen plage, der vff S. Sebolte kirchoff erfunden ist ligend vnd vom Hof ist, ein vier tag beym Spital zuzebringen. Wird sein sach besser, das er geen mag, ine weg zufertigen, wirdt er nit besser, wider anpringen [vorbringen];

denn das besagt doch, daß man einen auswärtigen Syphilitiker (aus Hof), den man schwerkrank auf dem Sebalduskirchhof aufgelesen hatte, für wenige Tage in das allgemeine Spital bringen soll, das man im Übrigen doch von Luetischen völlig frei zu halten sich bestrebte; man hoffte, ihn in wenigen Tagen wegefertig zu haben, um ihn nach Hof abschieben zu können. Sollte das nicht angängig sein, sollte weiterer Beschluß vom Rate gefaßt werden.

Als eine besonders wichtige Aufgabe erschien es vor allem immer noch, die Kranken aus dem offenen Verkehr in der Stadt zu schaffen, entweder durch Internierung oder durch Abschieben, das zeigt uns wieder ein Beschluß von Mitte Februar.

Sabatho post dominicam Inuocauit [1497, 18. Febr.].

Dem bettelrichter sollen die Stattknecht zugeben zugeben [!], das die kranckhen an der mala franzoß vff den brucken vnd in den gassen hinaußgeschoben werden, vnd ob dieselben so arm sein, das sie nit haben, ir eynem ein por groschen vmb got zugeben, Jacob Grolant.

Es ist erteylt, das gemeyne stat das artztlon von den personen die zum heyligen crewtz an der mala franzoß sein geheylt worden, sol dorleyhen vnd in acht nemen, das zu seiner zeyt wider einzepringen. Jacob Grolandt.

Die zur Beaufsichtigung des Bettelvolkes ernannten städtischen Beamten und die Polizeidiener sollten darauf ihr be-

[1]) Näher läge von vornherein die Vermutung, daß man die Geschlechter völlig trennen wollte, also die syphiliskranken Frauen zu St. Leonhard unterbrachte; doch stimmen dazu die Angaben nicht recht.

sonderes Augenmerk richten, daß keine Syphilitischen auf Brücken und Straßen bettelnd herumlungern. Alles nicht in Nürnberg Heimatsberechtigte soll ausgewiesen werden. Auch beschließt der Rat, um aller Barmherzigkeitwillen, den hochgradig Bedürftigen aus dem Stadtsäckel ein paar Groschen als Zehrpfennig zu geben, damit sie nur ja von der Stadt und aus deren nächster Umgebung fortkommen. Es tritt also ein Verfahren ein, wie man es in der freien Reichsstadt Besançon schon von allem Anfang an gehandhabt hatte.[1])

Aus dem zweiten Beschlusse ist zu ersehen, daß ein Arzt mit festem Gehalt am Pflegehaus „Zum heiligen Kreuz" nicht angestellt worden war, sondern daß jeder Kranke dort sein gesondertes Honorar den Ärzten zahlen mußte, bis zum gewissen Grade also wohl auch die Wahl seines Arztes nach Gutdünken treffen konnte. War er nicht sofort in der Lage das Arzthonorar zu entrichten, so schoß es der Rat vor und suchte es später wieder einzuziehen.

Recht interessant ist auch folgender Beschluß vom Frühjahr 1497:

Sabatho post osten(sionem) Reliquiarum [9. April 1497].

Dem wildtpader zusagen, das er die jenen, so die krankhayt malafranz haben, nit pad; wollen sie aber dasselb wasser heymfuren, das sol in gestatt werden.

Daß in den Warmbadestuben kein Syphilitischer geduldet werden sollte, war ja schon im November angeordnet worden. Nun die wärmere Jahreszeit heranrückte, entschied man, daß auch am sogenannten Wildbad auf der Insel Schütt kein Luetischer Zutritt erhalten solle. Wolle jemand das dortige Wasser zum Baden benutzen, so soll er es sich nach Hause holen lassen, woraus man gleichzeitig ersieht, daß keineswegs alle Erkrankten beim Heiligen Kreuz oder bei Sankt Leonhard untergebracht wurden, sondern nur solche, denen zu Hause die Pflege mangelte, oder die zu Hause (in Barbierstuben, Bordellen etc.) leicht zur Infektion anderer Veranlassung geben konnten.

Wenige Wochen später beschäftigt sich der Rat wieder mit dem Bettelvolk:

[1]) Vgl. „Aus der Frühgeschichte der Syphilis". Leipzig 1912. pag. 81 f.

Tertia post dominicam Jubilate [19. April 1497].

Vleyß anzukeren die frembden pettler vnd zuuoran die jhenen an den franz(o)sen dawssen[1]) zubehalten. Dem pettelrichter zuzesprechen, wurd not sein, Statknecht dar zu geprawchen.

Fremde Bettler sollen am Betreten der Stadt unter allen Umständen verhindert werden und die betreffenden Beamten und Unterbeamten sollen in erster Linie ihr Augenmerk auf die Syphilitischen richten. Wir haben völlig die gleichen Bestimmungen in Freiburg im Breisgau schon kennen gelernt.[2]) Man muß sich dabei aber immer gegenwärtig halten, daß eine „Franzosenschau" analog der „Lepraschau" noch nirgendwo bestand, auch in Nürnberg nicht, und daß der Prozentsatz der Fehldiagnosen bei den unteren Polizeiorganen jedenfalls sehr groß war und größer noch die Willkür. Daß auch bei den Spitalpflegern und wohl auch den behandelnden Ärzten Fehldiagnosen nichts seltenes waren, beweisen folgende Ratsbeschlüsse:

Quinta post Cantate [21. April] 1497.

Die meyd auß dem spital, die malafranzosen hat, zum heyligen Crewtz zunemen vnd den zweyen kranken, die sich nit vermogen hantreichen, durch ein ehallten[3]) zuthund, Jacob Grolandt.

Eine Patientin hatte im städtischen Spital (dem H. Geist-Spital) Aufnahme gefunden, da man sie trotz der weit schon verbreiteten „Franzosen"-Riecherei bei der Aufnahme nicht für syphilitisch gehalten hatte; man glaubte sie aber dort jetzt als luetisch ansehen zu müssen, die Ratsversammlung ordnete daher ihre Transferierung nach dem Hause Zum heiligen Kreuze an; auch für die Pflege zweier anderer Syphiliskranker, die sich nicht selber Handreichung tun konnten, wird Vorkehrung getroffen durch Anstellung eines besonderen Dienstboten. Man sieht daraus jedenfalls, wie schlecht es bisher mit der „Pflege" in den Unterkunftshäusern bestellt war, wie gering an Zahl die zur Verfügung stehenden Pflegekräfte gewesen waren.

Weiter heißt es:

Sabato post dominicam Jubilate [23. April 1497].

Die zwo person, so im Spital an den bosen plottern krangk sein, zum heyligen Crewtz zunehmen, M. Behem.

---

1) draußen.

2) Aus der Frühgeschichte der Syphilis p. 33 ff., namentlich p. 35—36.

3) Dienstbote.

Zwei Tage darnach kommen also abermals zwei Syphilisfälle zur Sprache, die man erst nachträglich als solche im Heiligen Geist-Spital erkannt hatte. Das wären also drei Fälle innerhalb weniger Tage, in deren Beurteilung sich Leute vergriffen hatten, denen man eine gewisse Routine nicht absprechen kann. Wie übel mag es da bei den Stadtknechten, Scherersknechten und Badedienern mit der Syphiliserkennung ausgesehen haben, auf der doch wichtige prophylaktische Maßregeln der Kommune beruhten!

Eine andere Perspektive eröffnet folgender Ratsbeschluß:

Sabato post Jacobi 1497 [29. Juli].

Dem Barfusser munch vnd auch dem gardian ist abgelenndt, den, der die Franzosen hat vnd noch wandern mag, zum heyligen crewtz zuenthallten.

Offenbar steckten noch da und dort Syphiliskranke verborgen, deren längere Anwesenheit unerwünscht erschien. So hatte im Barfüßerkloster ein solcher Unterschlupf gefunden, war aber den Brüdern und dem Guardian allmählich lästig gefallen, trotzdem er noch auf den Beinen sich hielt. Das Kloster stellte also den Antrag, man möge ihn im „Heiligen Kreuz" aufnehmen. Doch der Rat lehnt ab, da der Mann noch wanderfähig sei. Er muß also zum Tor hinaus! —

Bei dem folgenden Ratsentscheid mag die Beschäftigung des Kranken eine Rolle spielen, daß man ihn jedenfalls ins Blatternhaus nehmen wollte.

Sabato Oßwaldi 1496 (!) [5. August 1497].

Dem Metzgerknecht, der die Malafranzoß hat vnd arm ist, zum heyligen Creutz anzunemen, den der Schlaurppacht anpracht hat. Jacob Grolandt.

Man hatte ja auch in Freiburg i. B. einem syphilitischen Metzger das Schlachten verboten, um der Hintanhaltung der Übertragung willen.[1]) Ein ähnlicher Gedanke mag den Rat von Nürnberg hier geleitet haben, daß er einen Metzkerknecht, von dessen Erkrankung an Syphilis er erfuhr, durch privates Überbringen einer darauf bezüglichen Melduag, anscheinend ohne nähere Prüfung seiner Heimatsberechtigung in der Stadt, sofort dem „Heiligen Kreuz" überwies. Dort scheint die Arbeit

[1]) „Aus der Frühgeschichte der Syphilis." Leipzig 1912. p. 34.

stark zugenommen zu haben; denn man ist besorgt darum, daß der dortige Pfleger aus dem Ratskollegium seinen Posten niederlegen möchte:

Sabato post Bartholomej [26. August 1497].

Vnd Wilhelmen Haller[1]) zu bitten, das er sich der pflege zum heyligen Crewtz lennger belade. Die Rechenherrn.

Vnd die armen lewt im spital, die die kranckhayt malafranzoß haben, hinauß zum heyligen Crewtz zuthund.

Man legt sich aufs Bitten und bestimmt die dem Rechnungswesen vorstehenden Ratsdelegierten als Vermittler dieses Wunsches.

Abermals sind eine Reihe von kranken Spitalinsassen nachträglich als syphilitisch erkannt worden und sollen nach „Heiligen Kreuz" transferiert werden.

Bei einem Knechte im städtischen Bordelle, der erkrankt ist, faßt man jetzt schon sofort den Verdacht, daß es sich wohl um Syphilis bei ihm handeln möge:

Tercia decollacionis S. Johannis baptiste [29. August 1497].

Den knecht im Frawen haws, der kranck ist, wo er nit die Franzosen hat, ine inn spital zunemen.

Seine Krankheit soll also zunächst festgestellt werden. Sollte es sich erweisen, daß er nicht syphiliskrank ist, soll er im Sital „Zum heiligen Geist" Aufnahme finden, andernfalls im „Heiligen Kreuz".

Wir erfahren jetzt, daß sich auch die Privatwohltätigkeit mit der Pflege der Syphiliskranken zu beschäftigen beginnt. Eine wohlhabende Bürgersfrau scheint die an den „Franzosen" Erkrankten, also von Gottes Zuchtrute Berührten, in ihr Haus zur Pflege genommen zu haben, was der Rat zunächst gestatten will, unter der Bedingung, daß diese Pflege sich auf Bürger und sonstige Stadt-Eingesessene beschränken müsse.

Quarta post natiuitatis marie 1497 [13. Sept.].

Der Frawen die an ein rat begerdt hat, ir zuerlawben, die kranken lewt an der frantzosen, die bey ir zeren, zu enthallten, der ist gesagt, bürger vnd inwoner möge sie hallten, aber frembde sollen ir ganz abgeleint werden. Bürgermeister.[2])

[1]) Er war 4 Tage vorher (Tercia post Sebaldi) noch als „Pfleger zum heiligen Kreuz" genannt worden; wir haben ihn auch oben schon als solchen kennen gelernt.

[2]) Damals Hanns Im Hofe und Jörg Holzschuher.

Ortsfremde bei sich in Pflege zu nehmen, wird der Frau ausdrücklich und strengstens verboten. Auch die Privatwohltätigkeit soll sich streng in den Richtlinien der Ratspolitik halten und zur Entlastung des Stadtsäckels Vorspann leisten.

Eine auffallend starke Beschäftigung mit der Syphilis setzt in den Ratsprotokollen der zweiten Hälfte des Monats Oktober 1497 ein; sie gilt aber wohl nur zum kleinsten Teile der Syphilis, weit mehr der drohenden Pesteinschleppung, deren Prophylaxe man mit der seit mehr als Jahresfrist geübten Syphilisverhütung kombiniert. So heißt es zunächst nur andeutungsweise:

Secunda Galli [16. Oktober 1497].

Zu ratschlagen, wie zuuorkomen sey, das die krancken an den frantzosen nit in die stat kumen, desgleichen die petler, so aus dem sterben kumen. P. Nutzel, M. Mendel.

Man will also noch schärfer als bisher die Syphiliskranken vom Betreten der Stadt abzuhalten versuchen, was natürlich nur an den Toren möglich ist, wie es die Stadt Freiburg i. B. beispielsweise schon am 26. September 1496 mit folgenden Beschlußworten festgelegt hatte:

„Die Zoller under allen toren sollen dheinen [keinen], der mit solcher plag [der Blattern] vermackelt ist, herein lassen."[1])

In Nürnberg ließ man aber im Oktober 1497 die Weisung an die Torwachen ergehen, aufzupassen, daß Bettler aus pestverseuchten Gegenden (das will man mit „so aus dem Sterben kommen" besagen), auch wenn sie noch gesund sind, nicht in die Stadt kommen; denn welche Gefahr der Verschleppung auch solche gesunde Leute noch an sich trugen, wußte man aus langer Erfahrung zur Genüge. Trotzdem gelang das Fernhalten schon Infizierter nur unvollkommen; denn schon wenige Tage später kommt man dazu, den Montagsbeschluß am Freitag wesentlich zu ergänzen:

Sexta post Luce [20. Oktober] 1497.

Dem petelrichter zu sagen, das er die krancken an der pestelencz von stundan aus der Stat weiß.

Es ist erteilt, das man die thor wesetz [besetze] vnd die krancken an frantzosen vnd pestelencz nit in die stat laß kumen. Jo. Schurstab.

[1]) Vgl. „Aus der Frühgeschichte der Syphilis". Leipzig 1912. p. 83.



Was Zeichen eingetretener Pesterkrankung an sich trage unter dem Bettelgesindel, soll sofort unbarmherzig ausgewiesen werden. Eine schleunige Besetzung der Tore, d. h. eine Verstärkung und eventuelle Neuschaffung von Torwachen wird angeordnet, beziehungsweise der Wachtdienst soll wie in drohenden Kriegszeiten eingerichtet werden, damit ein Hereinkommen von Syphilis- und Pestkranken völlig ausgeschlossen sei in Zukunft — nach der ganzen Lage der Dinge und nicht zuletzt, um der Unmöglichkeit sicherer Lueserkennung und der Frühdiagnostik der Pest durch die niederen Polizeiorgane willen, denen die Toraufsicht und Straßenpolizei oblag,[1]) ein Schlag ins Wasser. Aber man war nervös geworden; man suchte deshalb die Kontrollstellen und Kontrollinstanzen in jeder nur erdenklichen Weise zu vervielfältigen und intensiver auszugestalten, wie eine ganze Reihe von Ratsbeschlüssen der Dienstagssitzung der nächstfolgenden Woche erkennen lassen, bei denen stellenweise kein allzu großes Vertrauen zu den Trägern der bisherigen Fremdenpolizei-Institutionen durchzublicken scheint.

Tercia post undecim milia virginum [24. Okt. 1497].

Item Georg Koler soll den schulmeistern allen sagen, das sie keinen schuler aufnemen, der auß dem sterben keme, vnd sie bej iren pflichten ermanen vnd darumb anziehn.

Deßgleichen soll Herr Erasem haller[2]) der frembden swaben halben sein aufsehen haben, wie im vorhin beuolhen ist, vnd mit den ihenen, von der wegen er heut anpringen hat gethan, ein rede zethun wie erb. ist. etc.

Item des petelrichters vnd Drechsels Handlung zuerkunden vnd widerpringen. Georg Koler. . . . . .

Item es ist verlassen, vnder allen thoren zebestellen, die frembden armen leut, die vf allerselen tag hieher komen werden, daussen zebehalten vnd auf den Gotzacker zeweisen vnd inen holtz vnd hirsch geben. Auch solches auff den kantzeln verkunden, auch die prediger weschicken [beschicken], vnd inen solchs eroffnen. H. P. Nutzel, M. Mendel.[3])

---

[1]) Im Ratsbuch Nr. 6, Bl. 253r ist nur von der Torsteuerwache die Rede: „Bey den Zollnern vnder den toren zubestellen, die fremden krancken an den franzoßen vnd pestilentz nit herein lassen".

[2]) Erasmus Haller von Hallerstein (1436—1501) war damals Pfleger des „reichen Almosens" und wurde 1490 junger Bürgermeister, 1499 alter Bürgermeister der Stadt.

[3]) Der Beschluß lautet im Ratbuchs Bl. 255r: „Es ist verlassen, die armen lewt, die vff allerheyligen vnd aller selen tag pflegen her zukomen, hewr in die Stat der plag halb mala franzoß nit einzulassen, sunder sie

Zunächst also werden die Schulmeister zur Kontrolle mit heranzuziehen versucht, denen mit beginnendem Winterhalbjahr die alten Schüler nach dem Ferienaufenthalt draußen und neue Schüler in erheblicher Zahl zuströmten, denen man auch anderwärts in Epidemienzeiten Beachtung schenkte[1]) wegen der mit ihrem Zuzug verbundenen Einschleppungsgefahr. Auch der Zuzug fremder Arbeitsknechte soll scharf unter Aufsicht genommen werden. Schon am 17. Oktober war der Beschluß gefaßt worden [Tercia post Galli 1497] „Item erfarung ze thun, der frembden krancken juden[2]) auch der frembden barchatweber halben vnd widerpringen. Herr Erasm. Haller.“ Das wären also die eben genannten swaben, die „Schwabenweber“, die der Rat 1488 zur Einführung der Barchentweberei von Augsburg nach Nürnberg gezogen hatte.

Die Amtsgebahrung des Autsehers des Bettelwesens (Bettelrichters), auf die es jetzt vor allen ankam, sollte einer genauen Kontrolle unterworfen und deren Ergebnis demnächst dem Rate vorgelegt werden, ebenso die der verwandten Ämter.

Vor allem aber fordert ein nahe bevorstehender Lokaltermin besonderer Art, der stets mit der Gefahr der Einschleppung grassierender Seuchen drohte, das Ergreifen besonderer Maßnahmen, über dessen Bedenklichkeit man im vorhergehenden Jahre keine Gedanken sich gemacht hatte, weil das Auftreten der Syphilis, wie man es damals schon einige Monate lang beobachtet hatte, dazu keine Veranlassung bot, was immerhin einen Rückschluß auf die Art des Auftretens der sogenannten „Syphilisepidemie“ zuläßt, das von dem einer Pestepidemie also grundlegend verschieden war.[3]) Jetzt, wo die Pest, die nur zu

vff den gots acker bey Sant Johannis zuweysen, vnd vnter den thoren zubestellen, sie nit einzulassen, vnd ine vff dem gotzacker holtz zu fewr vnnd gekochtes Hirß zugeben, aber kein Zelt auffzuschlahen.“

[1]) Z. B. in Dresden, wo ein Plakat aus dem Jahre 1463 erhalten ist, in welchem Kurfürst Friedrich von Sachsen Verhaltungsmaßregeln gegenüber der Pest-Einschleppungsgefahr durch fremde Schüler erläßt.

[2]) Vor den Juden scheute man sich besonders als Pestträger, weil sie 1494 äußerst zahlreich erkrankt waren, was auch sonst beobachtet wurde, wenn einmal die Pest in die engen Judenquartiere eingedrungen war.

[3]) Noch im Jahre 1495 hatte man, als Nachklang der Pestepidemie von 1494, am 13. Oktober beschlossen: „[Tertia post Dionisy 1495.] Item



wohlbekannte, auch nur von Ferne drohte, dachte man sofort mit Sorge an den Konflux fremden Volkes aller Art, wie er alljährlich auf Allerheiligen und Allerseelentag einzutreten pflegte, an welchen den armen Leprösen von auswärts das Betteln in der Stadt altem Brauche gemäß erlaubt war. Man ordnet an, daß allen solchen „armen Leuten", unter denen leicht Syphilitische und aus pestinfizierten Gegenden Stammende sich hätten mit einschleichen können, das Betreten der Stadt verboten sein soll. Nur auf dem außer den Toren gelegenen Gottesacker zu St. Johannis wollte man sie dulden. Dort in der Nähe lag ja auch das Leprösenhaus St. Johannis und das Pilgrimshaus „Zum heiligen Kreuz"; dort begann man auch im Jahre 1498 das Pestspital „Zum heiligen Sebastian" zu erbauen, das 1490 gestiftet worden war, und das Franzosenhaus, wie wir später sehen werden. Dort wollte man also in den ersten Tagen des Monats November den fremden Leprösen, die zum Sammeln milder Gaben nach Nürnberg kamen, und was sonst sich diesem Wanderzuge anschließen mochte, den Aufenthalt außerhalb der Stadtmauern gestatten. Dorthin sollten sie von stadtwegen Holz geliefert erhalten und Hirse, um sich zu wärmen und warme Nahrung sich zu bereiten. Eine weitere Unterkunftsgelegenheit sollte ihnen dort nicht geboten oder gestattet werden, wie man am darauf folgenden Montag beschloß:

Secunda post Simonis et Jude [30. Oktober 1497].

Es ist erteilt, das man den armen leuten dehein [kein] zelt auffschlagen, sunder inen holtz vnd hirsch geben.

Es sollte bei der Möglichkeit dort ein wärmendes Feuer anzuzünden und bei der Darbietung der allernotwendigsten Nahrung sein Bewenden haben; nicht einmal das Aufschlagen von Zelten gegen die Nachtkälte sollte gestattet werden.

Mag sein, daß man das dichte Zusammendrängen der vielen Kranken als Erhöhung der Gefahr der Krankheitsübertragung und der Erzeugung „kranker Dünste" scheute. Der Hauptgedanke der Hochweisen des Rates war aber gewiß der, es dem durchseuchten Bettelgesindel ja nicht zu erträglich oder gar

die frembden betler so vff allerheyligen tag pflegen herzukomen, nit herein zu lassen, sunder vff den gotzacker wie fernt zu weysen."



behaglich zu machen, damit sie je eher je lieber wieder das Weite suchten und somit die Einschleppungsgefahr wieder beseitigten.

Völlig scheint dieser kluge Plan doch nicht gelungen zu sein. Einige, die sich hergeschleppt hatten, scheuten doch den weiten Heimweg und mochten auch in ihrem Zustande sich derart verschlimmert haben, daß der Rat für einige die Aufnahme im nahen Pilgrimshaus bei den städtischen Syphilitischen gestattete:

In die Animarum [2. November 1497].

Wilhelm Haller zu sagen, das er die armen leut in dem Spital zu dem heiligen Creutz aufnem. W. Haller.

Es muß also damals verfügbarer Raum gewesen sein, wie wir denn in den nächsten Wochen noch eine ganze Reihe von Einzelerkrankungsfällen an Syphilis dort Aufnahme finden sehen, von Einzelfällen, wie sie immer wieder da und dort auftauchten, bei der zerstreuten Infektion wie sie dieser Krankheit bei ihren von je wie heute und auch damals eigentümlichen Verbreitungswegen eigen ist.

Tercia post Leonhardi [7. November 1497].

Wilhelm Haller zu sagen, das er den armen menschen am Obsthmarck, der die franzossen hat, in der stille, nach dem er kein purger ist, zu dem heyligen Creutz nem.

Groß kann die Zahl der vom Leprosen-Betteltag Zurückgebliebenen nicht gewesen sein, wenn der Rat hier die Aufnahme eines auswärtigen Luetikers ins „Heilige Kreuzspital" beschließt, bei dem aber wohl doch auch noch andere hier nicht ausgesprochene Momente mitspielen mochten, wie etwa das Zugehören zu einem Berufszweige, der zur Weiterverbreitung des Leidens unter den Stadtgenossen besonders leichte Gelegenheit bot.

Einen Monat später traf man folgende Entscheidungen:

Sabato post conceptionis Marie [9. Dezember 1497].

Die armen frawen, so die frantzosen hat, zu dem heiligen kreutz nemen.

Zu verhuten, das die Armen, so die frantzosen haben, nit herein geschoben werden. M. Mendl.

Es wird also wieder eine arme Syphilitika ins Haus „Zum heiligen Kreuz" genommen, die vielleicht mit der Prostitution im Zusammenhange stand. Man findet es aber gleich-



zeitig, wenn auch kaum in Verbindung mit diesem kranken Weibe, notwendig, die Anweisung an die Torwachen und die Straßenpolizei zu erneuern, daß streng darüber zu wachen sei, daß mit dem Bettelvolk von der Landstraße, das mit der zunehmenden Kälte immer stärker in die Stadt hineindrängte und immer wieder an Markttagen und sonstwie seine Gelegenheiten erspähte, durch die Tore zu kommen, keine Syphilitischen mit in die Stadt sich schieben könnten — eine Danaidenarbeit!

Wir müssen aber jetzt eine kurze Abschweifung machen zu der Pestepidemie von 1494, welche, wie ich oben schon sagte, das Vorbild für das Verfahren des Rats um Allerheiligen 1497 darstellt und auch noch für manch andere Maßregel der vorhergehenden Monate, die auf die Syphilisabwehr gerichtet war.

Zunächst die Vorkehrungen für den Bettlertag von Allerheiligen! Am 23. Oktober 1494 hatte man beschlossen:

Item es ist ertaylt, die armen leute, so yetzo auff allerheyligen tag herkomen werden, der sweren lewfte der pestilenz halben nit in die stat ze lassen, denselben armen ein Malstat auf dem gotsacker anzezaigen vnd inen ze sagen, das sie sich doselbst auff allerheiligen vnd selen tag enthalten mögen, ob inen yemant ychts durch gots willen geben wölte, sie doselbst wissen ze finden. Burgermeister.

Die Pest herrschte damals schon längere Zeit in Nürnberg; ich stellte die wichtigsten Nürnberger Ratsbeschlüsse aus dem Ratsbuche Nr. 6 zusammen, ohne auf Einzelheiten hier eingehen zu können.

[24. Juli 1494.] Den Tottengrabern zubeuelhen, daz Sie die kinder von den grebern, so sie die totten begraben, treiben vnd inen nit helffen lassen, vnd die vngehorsamen kinder, die inen nit wolten werren lassen, mit gaiseln do dannen ze slahen. Auch inen zubeuelhen, daz sie nymands außwertige hie in der stat graben one erlaubnuß eins rats.

Vnd den Sacramentalen zu beuelhen, so sie mit dem h. sacrament zu den krancken in oder für die hewser geen, das sie dann keyn kind in dieselben hewser der krancken einlassen, sonder die naher treiben.

[9. August 1494.] Item nach dem vntter der Judischeyt die pestilentz so hefftigklich regieret, so ist verlassen, den juden ernstlich ze sagen, das sie hinfür nit viel vntter die leute geen, vnd zu voran sollen sie das rathaws gantz meiden, bei peene eins rats mercklicher straff; auch dabey zu erkunden eins todten Juden halb, der vnerlaubt sol herein gefurt sein, vnd wo sich das erfindet, sol die peene nach laut der stat gesetz von dem juden rat genomen werden.

[23. August 1494.] Es ist erteilt, das die Spende, so geschehen zwischen Martini schirst, nyndert gegeben werden sollen, dann auff dem



gottsacker der regierenden pestilentz halb. So soll den padern verpoten werden, keyn Selpade in der gemelten Zeit zehaben oder anzenemen.

[26. August 1494.] Es ist erteilt, das Statgericht auf̃zeslahen bis auff Michahelis schirst, in der maß wie in der nehstuergangen regierenden pestilentz beschehen ist. . . .

Item dem Spitalmeister zubeuelhen, die gemaynen weiber, so ytzo kranck sein, vff ir begern in dem Spital einzenemen wie andern krancken menschen. Burgermeister.

[28. August 1494.] Die armen krancken, die im spital an der pestilentz zu pesserung komen, auff den engelpoden im Spital von den ambtleutten angezeigt, zelegen.

[4. September 1494.] Nachdem sich die Schopfen vnd Herren des rats der sweren regierenden pestilentz halben der merer teyl auß dieser Stat gethan haben. . . .

[5. September 1494.] Es ist erteilt noch so viel personen die der krancken warten, in der gestalt wie vor, aufzenemen.

[9. Oktober 1494.] Drey personen zu bestellen, der krancken zum heyligen Crewtz ze warten vnd wann sie also der krancken ze warten haben, sie alsdann von der stat zu versolden. Burgermeyster.

Item die prediger und peichtvätter, auch die Priester die mit dem Sacrament zu den krancken geen, zu ersuchen vnd zebiten, die lewte zu vermanen, daz sie auffs wenigst in einem monat nach der kranckheyt nit vnder die gemeynschafft der lewte geen.

[13. November 1494.] Eynen frömbden artzt von rotweil, der sich außgibt, kunst zekönnen für den Stayn vnd auch die Pestilentz, ist vergonnt ꝛiiij tag hie zu practicieren vnd deshalb sein verkundung aufzeslahen, doch auff eyns rats widerruffen.

Am 16. Dezember wird noch ein Gerichtstermin verschoben, weil der Beklagte und seine Kinder an der „kranckheyt der pestilentz“ krank liegen; ob es sich aber im folgenden Falle vom 16. Februar 1495 noch um Pest handelt, ist recht zweifelhaft: „mit der junckfrawen freünden, die Sebalten Mannrieder sol verheirat sein, rede ze haben desselben Mannrieders kranckheyt halb die sich an im erewgt, vnd die junckfrawen vor im ze warnen, im auch ze sagen, sich der lewte zemassen“. Es scheint sich dabei um etwas Lepra- oder Luesartiges zu handeln; um was, läßt sich zunächst nicht entscheiden. Jedenfalls haben wir einstweilen keinen Beweis, daß der Rat von Nürnberg schon zu Anfang des Jahres 1495 eine Vorstellung von Syphilis gehabt hat.

Am 28. März 1496 wird Sebalt Mannrieder aus dem Gefängnis „auß der Stat inn den Siechkobel“ geschafft. Er galt also jetzt für leprös; ob mit Recht, muß dahingestellt bleiben.

Außer dem Verfahren an den Pestgräbern, deren Ähnliches es bei der „schweren Syphilisepidemie“ nicht gab, ist die Ansteckungsfurcht und die aus ihr geborenen Abwehrvorschriften der Syphilisprophylaxis vielfach ähnlich. Die Martinsspende darf nur auf dem Gottesacker zu St. Johannis in Empfang genommen werden, Freibäder dürfen von den



Badern nicht gehalten werden, im Heiligen Kreuz-Pilgrimhaus wurden damals auch Pestkranke aufgenommen,[1]) die Kranken sollen aus dem Verkehr heraus und sollen vor allem das Rathaus meiden, dessen Besuch man z. B. auch in Frankfurt den Syphilitischen so strenge verbot. Doch waren die Vorsichtsmaßregeln in jeder Hinsicht noch strenger bei der Pest als bei der Lues.

Doch zurück von dieser Abschweifung zu den Maßregeln gegen die Lues! —

Daß die Sorge vor der Einschleppung von Seuchen durch die Gelehrten-Schüler der Stadt nicht völlig unbegründet war, das beweist uns folgende Eintragung aus dem Ende des Jahres 1497:

Quarta vigilia Thome [20. Dezember 1497].

Es ist verlassen, meyster Heinrichs Grumingers des poeten schuler einen, der die Franzosen hat, zum heyligen Crewtz einzunemen, Johann Mulbeck.

Wo freilich der Jüngling die Ansteckung mit der Lustseuche sich geholt hatte, ist aus dieser kurzen Notiz nicht zu ersehen. Daß es sich dabei um einen Bürgerssohn Nürnbergs gehandelt haben müsse, scheint mir nicht so ohne weiteres annehmbar zu sein, zumal aus desselben Schulmeisters Alumnen 4 Wochen später ein zweiter Schüler Aufnahme findet, gleichfalls ohne daß seiner Bürgerzugehörigkeit dabei Erwähnung geschähe:

Quarta ante purificationem Marie [31. Januar 1498].

Item Maister Heinrich poeten schuller einen, der die frantzosen hat, soll man aufnemen gein dem heilligen Kreutz. Purgermaister.

Es scheint sich dort beim Magister Heinrich Gruminger so eine kleine Hausepidemie zu entwickeln. Daß dieser Fall den Bürgermeistern zur Bearbeitung überwiesen wird — es führten damals Ullmann Stromer und Hans Rieter dies Amt — legt die Vermutung nahe, daß der Fall einigermaßen kniffeliger Natur war. Einmal schien es wohl dem Rate nicht ganz gleichgültig, daß in dieser Gelehrten-Schule kurz nacheinander bei den Knaben oder Jünglingen solche Krankheit sich zeigte — gingen doch auch die Söhne der regieren-

---

[1]) Selbst ein besonderer „Pestarzt“ aus der Schar der Scherer (Wundärzte) stellt sich in Nürnberg ein wie um zwei Jahre später ein „Franzosendoktor“.

den Familien in solche Schulen; es war hier also ein Eingreifen in mehrerer Hinsicht geboten — und wenn man schon mit Rücksicht auf das Renommee der Schule die sofortige Unterbringung im Isolier- und Kurierhaus für Syphilitische für notwendig hielt, so mochte man sich doch durch ebenso schleunige Maßnahmen der Stadtverwaltung bei dem Vater oder Vormunde des Zöglings für die entstehenden Kosten sicher zu stellen versuchen oder die Transferierung ins Elternhaus auswärts unter den nötigen Kautelen in die Wege leiten. Für alle Fälle war die autoritative Hand eines der Bürgermeister für die Überwachung und Erledigung dieser Angelegenheit erwünscht.

Das Jahr 1497 schließt in den Nürnberger Ratsprotokollen mit einem Akte der Barmherzigkeit an einem armen syphilitischen Weibe, die samt ihrem Kindlein auf der Straße liegt. Um Gottes willen soll sie im Syphilis-Spital zum heiligen Kreuze Aufnahme finden, trotzdem sie als Auswärtige keinen Anspruch auf Unterbringung daselbst besitzt.

Sabato ante Siluestri 98 [30. Dezember 1497].

Die armen kranken Frawen an den Franzosen, pey dem Newenthor an der gassen liegend, mit dem kleynen kindlein zum heyligen Creutz einzenemen durch got, wiewol sie nit burgerin ist.

Wir schließen für diesmal unsere Studien über die Nürnberger prophylaktischen Versuche gegen das Weitereinreißen der Syphilis in der alten Reichsstadt an der Pegnitz und hoffen sie bald einmal weiterspinnen zu können.

Dieser Aufsatz wurde mit einem „Verlaß“ des Nürnberger Rates eröffnet, der noch keinen direkten Hinweis auf die Syphilis enthält; wir möchten ihn auch mit einem solchen schließen, der noch fast drei Jahre älter ist und leicht für einen historischen Quellennachweis aus der Frühgeschichte der Syphilis gehalten werden könnte. Es heißt da in den „Ratsverlässen“ des Jahres 1492:

„Feria quinta post domenicam judica [12. April 1492].

Item die doctores der ärzte gebieten, die regimina, so der newen kranckheit halb gemacht sind, zu vbersehen vnd ratschlagen. V. Coler, Jorg Holtschuher.“

„Die neue Krankheit" und schon 1492! — Damit wäre ja wieder einmal dem „amerikanischen Ursprung" sein dürftig Lebenslichtlein ausgeblasen! Doch gemach, Geschichte der Krankheiten ist uns kein Feld für Rechthabereien, sondern für schlichte Wahrheitsergründung. Ich habe darum auch schon vor einigen Monaten aus den damaligen zeitgenössischen Quellen andere „neue Krankheiten" nachgewiesen,[1]) darunter auch diese „neue Krankheit vom Jahre 1492". Ich kann also einfach auf meine Darstellung a. a. O. p. 124—126 verweisen, wo offenbar das Gutachten des Nürnberger Ärztekollegiums erhalten und publiziert wird, dessen Einforderung der Rat von Nürnberg am 12. April 1492, wie wir eben gehört haben, beschloß.[2]) Es war eine Krupp- bzw. Diphtheritis-Epidemie, deren Auftreten damals als „neu" empfunden wurde, weil man sie vermutlich ein Menschenalter in dieser Weise nicht mehr gesehen hatte, ganz wie die Diphtherie im 19. Jahrhundert.

Es mahnt aber dieser nun doppelt gestützte Fall einer Epidemie einer als „neu" angesehenen Krankheit den Historiker zur Vorsicht, nicht vorschnell zufällige zeitliche Koinzidenzen und scheinbare Kongruenzen mit doch so vergänglichen allerneuesten (also abgrundtief wahren und schnellster Verallgemeinerung bedürftigen), epidemiologischen Spekulationen zur Grundlage für krankheitshistorische Theorien zu verwenden, wie das ja leider noch immer so Brauch ist.

---

[1]) „Archiv für Geschichte der Medizin". Bd. VI. Juliheft 1912. pag. 120—128.

[2]) Vgl. zu Anfang dieses Aufsatzes das völlig parallele Vorgehen bei der Syphilis. p. 2 f.

Aus der dermatol. Abteilung der medizin. Klinik in Basel.
(Doz. Dr. Br. Bloch.)

Untersuchungen über den Eiweißabbau bei einigen Dermatosen.

Von

Dr. med. **Ad. Neiditsch.**

Während man Jahrzehnte hindurch unter dem Einfluß der pathologisch-anatomischen und histologischen Forschungen und der bakteriologischen Entdeckungen in der Dermatologie wie in der übrigen Medizin das Wesen krankhafter Zustände in der von der Norm abweichenden Beschaffenheit und Funktion eines Organes — in diesem Falle der Haut — erblickt hat, macht sich in neuester Zeit ganz allgemein das Bestreben geltend, wieder mehr den Beziehungen und Zusammenhängen der Organe unter sich und mit dem allgemeinen Stoffwechsel nachzugehen. Man sucht zu ergründen, inwieweit die krankhaften Vorgänge, die sich an dem einen Organe manifestieren, bedingt und verursacht werden durch Störungen anderer Organe oder des gesamten Stoffwechsels. An die Stelle der rein lokalistischen Auffassung mancher Dermatosen tritt eine mehr allgemeine, korrelative Theorie.

Diese Anschauung ist, wie allgemein bekannt, durchaus nicht neu. Sie beherrscht vielmehr in vollem Umfange die ganze ältere Lehre von den Hautkrankheiten; sie ist auch nie gänzlich verlassen worden, sondern hat in manchen Ländern, z. B. in Frankreich, immer eine große Anhängerschaft gehabt, und für manche Dermatosen ist sie selbst von den Begründern der anatomisch-lokalistischen Auffassung vertreten worden.



Ihre Begründung verdankte diese Anschauung ursprünglich wesentlich theoretischen und hypothetischen Vorstellungen vom Wesen der Krankheit überhaupt. Weil man a priori annahm, daß das Wesen einer jeden Krankheit in einer abnormen, verderblichen Mischung der Körpersäfte liege, mußte man ganz folgerichtig und notgedrungen zum Schlusse kommen, daß auch die Krankheiten der Haut einer solchen verderblichen Mischung ihren Ursprung verdanken, und es war nur ein kleiner Schritt weiter zu der Auffassung, daß es gerade die Ausscheidung dieser abnormen Säftebestandteile durch die Haut sei, welche das Hautorgan schädige und krank mache. Denn daß die Haut ein wichtiges, wenn nicht das wichtigste Ausscheidungsorgan des Körpers darstelle, darüber bestand ja bei den Alten kein Zweifel. — Die humorale Pathologie war also die Mutter aller dieser früheren dermatologischen Theorien, und es war nur zu wohl begreiflich, daß auch diese sich nicht mehr behaupten konnten von dem Momente an, wo jene vor den Ergebnissen der exakten Forschung kapitulieren mußte.

Neben dieser rein theoretischen Grundlage der Humoralpathologie hat aber von jeher ein zweiter Faktor bestanden, der in der Erfahrung am Krankenbett wurzelte. Die objektive, von allen spekulativen Voraussetzungen freie Beobachtung hat immer und immer wieder gelehrt, daß es neben Dermatosen, die sich auf den Hautbezirk beschränken, noch eine ganze Anzahl solcher gibt, bei welchen, parallel und in engstem Konnex mit den Erscheinungen auf der Haut, Störungen in anderen Organen oder solche allgemeiner Art einhergehen. Da, wo sich solche allgemein-innere Störungen immer und immer wieder mit denselben Dermatosen vergesellschafteten, da mußte das Kausalbedürfnis nach einem inneren, ursächlichen Konnexe suchen. Diese Erfahrungen sind, wenigstens in der deutschen Dermatologie, lange Zeit zu gering geachtet oder in den Hintergrund gedrängt worden. Man wollte sie nicht sehen, weil man sie mit den herrschenden wissenschaftlichen Theorien nicht in Einklang bringen konnte. Sie haben aber nichtsdestoweniger bestanden, und ihr Niederschlag läßt sich in reichem Maße in der romanischen und angelsächsischen Literatur verfolgen.

So haben diese Vorstellungen immer und immer wieder dazu gedrängt, einen Ausgleich zu suchen zwischen den alten Theorien und moderner wissenschaftlicher Auffassung. Diese Versuche sind ja allerdings, man kann fast sagen durchwegs, mit untauglichen Mitteln unternommen worden, und das mag erklären, weshalb sie solange in Mißkredit geblieben sind. Aber sie beweisen eben doch, daß ein Bedürfnis vorlag, solche Zusammenhänge zu konstruieren oder zu postulieren. Und auch der letzte Anlauf, die alte Diathesenlehre wieder zu beleben, stellt im Grunde nichts anderes dar, als einen solchen Versuch.

Der Nachweis von der inneren Zusammengehörigkeit von Stoffwechselstörungen und Hautkrankheiten kann natürlich, soweit es sich um klinische Beobachtungen am Krankenbett, um einen aus den Erfahrungen abstrahierten Zusammenhang, handelt, nur ein statistischer sein. Das häufige oder regelmäßige Zusammentreffen von bestimmten oder gar spezifischen Hauterscheinungen mit bestimmten inneren resp. Stoffwechselerkrankungen, die zeitliche und ursächliche Koinzidenz beider, die Reaktion auf eine und dieselbe Kausaltherapie, sind als deutliche Fingerzeige aufzufassen, die auf die innere Zusammengehörigkeit beider hinweisen. Es gibt eine ganze Reihe von Dermatosen, deren Beziehungen zu internen Krankheiten auf diese Weise erwiesen worden sind. Wir nennen nur die Xanthome beim Ikterus, das diabetische Xanthom, Furunkulose, Balanitis und Hefedermatitis bei Diabetes, vielleicht auch gichtische Dermatosen, Lichen simplex und Urtikaria bei Asthma etc. etc. (cf. die Zusammenstellungen bei Jadassohn (1) und bei Bloch (2)). Der Mechanismus des Zusammenhanges kann hier im einzelnen Falle ein sehr verschiedener sein (cf. Br. Bloch) (2). Es kann z. B. ein „biologischer" Zusammenhang bestehen zwischen dem Auftreten einer im weitesten Sinne „toxischen" Substanz im Kreislauf und der Umstimmung des Terrains, den wir nach Bloch chemische Allergie nennen. Dabei kommt durch toxische Vorgänge im Körper eine spezifische Überempfindlichkeit — eine Art „Sensibilisierung" — der Haut zustande, welche jedoch an und für sich weder klinisch noch anatomisch sich

als Dermatose dokumentiert. Es bedarf eines neuen, exogenen Reizes, um die vorhandene latente Terrainveränderung manifest zu machen. So vermag, um nur ein Beispiel anzuführen, bei Diabetes der Hefepilz als exogener Reiz auf der spezifisch abgestimmten, d. h. diabetischen Haut, eine spezifische Hefedermatitis zu erzeugen. „Es ist eine Allergie vorhanden, die sich durch die allergische Reaktion kundgibt."

In der Mehrzahl der Fälle ist jedoch der Zusammenhang viel komplizierter. Das gilt in erster Linie für die Fälle, in welchen keine zeitliche Koinzidenz von Dermatose und innerer Krankheit bei demselben Individuum besteht, sondern nur ein Alternieren beider, entweder bei denselben Personen zu verschiedenen Zeiten oder bei verschiedenen Personen derselben Familie, zu konstatieren ist. Beispiele hiefür sind vor allem die diathetischen Dermatosen *κατ' ἐξοχὴν* und hier insbesondere die Hautkrankheiten der sogenannten arthritischen Diathese. Das Material, das hierüber vorliegt, ist allerdings noch durchaus ungenügend, um sichere Schlüsse zu gestatten. Nur minutiöseste Beobachtung, die sich durch Jahre und Jahrzehnte hindurch erstreckt, kann hier weiterhelfen. Wirklich verwertbares Material findet sich lediglich bei Brocq (3) und Rapin (4); was sonst zerstreut in der Literatur vorhanden ist, entspricht den Anforderungen einer berechtigten Kritik nicht. Es ist deshalb der skeptische Standpunkt, den Jadassohn in seiner Monographie einnimmt, in jeder Hinsicht ein berechtigter.

Man wird sich überhaupt sagen müssen, daß dieser Weg, den Beweis des Zusammenhanges mit klinisch-statistischem Material erbringen zu wollen, stets ein in hohem Grade ungewisser bleiben wird. Es haften ihm viel zu subjektive Momente an, und die Krankheitsbilder, um die es sich hier handelt, sowohl diejenigen der Haut als auch die der inneren Organe, sind an sich so wenig scharf begrenzt und ätiologisch so wenig präzis, daß stets schwere Bedenken und Zweifel vorhanden sein werden. Es ist daher durchaus zu begreifen, daß man schon früh nach sichereren Fundamenten gesucht hat. A priori ist der Weg, auf dem diese gesucht

werden können, klar vorgezeichnet. Jeder Zweifel muß schwinden, sobald die Stoffwechselstörung selber, welche der Dermatose zu grunde liegt, genau erfaßt und chemisch definiert werden kann. Das Endziel aller dieser Forschungen muß sein, den abnormen Stoff selber, die Materia peccans der alten Autoren, im Stoffwechsel zu fassen und chemisch zu charakterisieren. Das ist — bis zu einem gewissen Grade — der Fall beim Diabetes und bei der Gicht. Wir wissen, daß beim Diabetes eines der intermediären Produkte des Kohlehydratstoffwechsels, der Zucker, bei der Gicht ein Abkömmling des Purins, die Harnsäure, diejenigen Substanzen sind, welche die schädlichen Stoffe darstellen.

An Versuchen, andere genau definierte, abnorme oder normale Produkte des intermediären Stoffwechsels zu fassen, hat es nicht gefehlt. Sie sind sämtlich als völlig mißglückt zu betrachten, und zwar in erster Linie schon wegen der mangelhaften chemischen Methodik, die ihnen zu grunde liegt. Das ist z. B. der Fall bei den Angaben von Gaucher und Désmoulières (5) über den Befund von Leucin und Tyrosin im Harne ihrer Hautkranken, und noch viel mehr bei den vollständig in der Luft schwebenden Konstruktionen von Gigot-Suard [cf. v. Noorden (6)] und Tommasoli (7), dem die Harnsäure als das schädliche Agens bei allen möglichen Dermatosen galt. Das gleiche gilt auch für die Anschauungen von Duncan Bulkley (8), die auf ganz ungenügend fundierten chemisch-physiologischen Voraussetzungen basieren, indem er rein hypothetisch seine Theorie vom Anabolismus und Katabolismus konstruiert und ebenso die von Griffith (9), welcher aus dem Ekzembarn Ptomaine isoliert haben will, weiße kristallinische alkalische Massen von der Formel $C_7H_{15}NO$, die er Ekzemin nennt.

Mit besserer Methodik ist Brocq (10) in neuerer Zeit an die Frage herangetreten; aber seine Untersuchungen, die allerdings nur ein ganz grobes Bild der tatsächlichen chemischen Vorgänge im Organismus entwerfen, haben zu durchaus negativen Resultaten geführt. Brocq und seine Mitarbeiter Desgrez und Ayrignac (10e) suchten nach der supponierten



Stoffwechselanomalie im Harn ihrer Ekzematiker und Psoriatiker während langer Perioden hindurch und bei verschiedenen, für die einzelnen Perioden gleichbleibenden Kostarten, indem sie die wichtigsten im Harne ausgeschiedenen Stoffe bestimmten. Trotzdem sie den in den Fäzes ausgeschiedenen Stickstoff nicht berücksichtigen, kommen sie zu dem Schlusse, daß die Ausscheidungswerte des Stickstoffs sich nach Menge und Beschaffenheit der zugeführten Nahrung richten — also ein Befund, wie er beim gesunden Menschen die Regel ist.

Man wird sich überhaupt darüber klar sein müssen, daß wir vielleicht heute noch nicht in der Lage sind, das hier gestellte Postulat zu erfüllen. Selbst wenn die Annahme, daß bestimmte Stoffwechselprodukte die Ursache bestimmter Dermatosen seien, zu Recht besteht, so ist damit noch durchaus nicht gesagt und im Grunde nicht einmal wahrscheinlich, daß wir dieser Stoffwechselprodukte sobald werden habhaft werden. Sie können in so geringer Menge zirkulieren, daß zu ihrem Nachweis die Feinheit unserer Methoden nicht genügt, oder sie können, bei der Lückenhaftigkeit unserer Kenntnisse des intermediären Stoffwechsels, Verbindungen darstellen, die wir nicht zu charakterisieren vermögen. Es bleibt uns bei dieser Sachlage daher zunächst nichts anderes übrig, als in systematischer Weise die Methoden der modernen Stoffwechselforschung auf die Dermatosen anzuwenden, in engster Fühlung mit den jeweiligen Fortschritten der chemisch-biologischen Forschung.

Im folgenden soll über die Anwendung einer solchen neueren Bestimmungsmethode auf eine Anzahl von Dermatosen berichtet werden. Bevor wir auf die Technik und die von uns erhaltenen Resultate näher eingehen, mögen noch einige allgegemeine Bemerkungen vorausgeschickt werden.

Daß etwa der Gesamtstoffwechsel, quantitativ, im Sinne einer vermehrten oder verminderten Verbrennung geändert sei, ist für die Dermatosen schon a priori recht unwahrscheinlich. Wir kennen ja im ganzen recht wenig konsumptive Dermatosen, bei welchen ein übermäßiger Energieverbrauch überhaupt in Frage käme (hier ist die Steigerung der Oxydationen nicht die Ursache, sondern die Folge der Hautkrankheit [z. B. Pemphigus]). Eine Verlangsamung hinwiederum käme höchstens für

die Zustände in Betracht, die, wie das Myxödem, mit einer Hypofunktion der Schilddrüse in direkter Beziehung stehen. Die ganze Lehre vom „Ralentissement de la nutrition", wie sie Bouchard (11) aufgestellt und für die Erklärung einer ganzen Reihe von Dermatosen verwertet hat, steht daher, auch vom energetischen Standpunkt aus, vollständig in der Luft. Untersuchungen, bei welchen a priori ein positives Resultat eher erwartet werden könnte, müßten vielmehr dahin gerichtet sein, ob qualitative Veränderungen des Stoffwechsels als Kausalmomente für gewisse Hautkrankheiten in Betracht kommen, sei es, daß normale intermediäre Produkte in vermehrter Menge gebildet und ausgeschieden werden, oder daß der Abbau gewisser Substanzen direkt abnorme Wege einschlägt.

Wenn wir systematisch vorgehen wollen, so müssen wir uns fragen: Was für Gruppen von Stoffen sind im normalen Körperhaushalt die wichtigsten und welche uns bereits bekannten Abbauprodukte derselben können hier unter pathologischen Verhältnissen eine Bedeutung erlangen?

Es ist klar, daß für unsere Fragestellung nur organische Substanzen Berücksichtigung verdienen und zwar sind es die vier für den Energiestoffwechsel wichtigen Gruppen: Fette, Kohlehydrate, Nukleine und Eiweißkörper.

Daß Anomalien des Fettstoffwechsels in Frage kommen, ist im vornherein kaum anzunehmen. Wir kennen zwar — beim schweren Diabetes — Zustände, bei welchen die Anhäufung großer Mengen niedriger Fettsäuren eine große Bedeutung erlangt und zu schwersten Intoxikationen führt (Koma); aber gerade diese Zustände sind nie mit spezifischen Erscheinungen von seiten der Haut kombiniert. Etwas anders liegen die Verhältnisse für die pathologischen Veränderungen beim Kohlehydratstoffwechsel. Diese können sehr wohl die Grundlage bilden für die krankhaften Erscheinungen auf der Haut; es sind dies die schon oben genannten diabetischen Dermatosen.

Inwiefern Störungen im Ablauf des Nukleinstoffwechsels in ursächlichem Zusammenhange sein können mit der Entstehung von Hautkrankheiten, läßt sich zur Zeit noch nicht genau bestimmen. Wir kennen nur eine Krankheits-



gruppe, bei welcher pathologische Veränderungen des Nukleinstoffwechsels und zwar speziell im Abbau und der Ausscheidung der in den Nukleinen enthaltenen Purinbasen von Bedeutung sind: die Gicht. Aber wie groß der Bereich der sog. gichtischen und arthritischen Dermatosen ist, wie man sich ferner den Konnex zwischen den Hauterscheinungen und den ihnen zugrunde liegenden gichtischen Stoffwechselstörungen zu denken hat, darüber sind wir noch durchaus im Ungewissen. Eine Klärung ist schon deshalb nicht sobald zu erhoffen, weil den sog. gichtischen Dermatosen ja an sich kein spezifischer klinischer Charakter zugrunde liegt.

Wenn wir überhaupt nach Störungen im Stoffwechsel suchen wollen, so kommt in erster Linie der Stoffwechsel der Eiweißkörper in Betracht. Das Eiweiß ist ja ohne Zweifel der für den Aufbau und Abbau der Körpersubstanz, für die Leistungen der einzelnen Zelle sowohl als der Organe und Organkomplexe wichtigste Stoff. Ohne Eiweiß kein Leben. Man wird, wenn von qualitativen Störungen des Stoffwechsels die Rede sein wird, immer in erster Linie an das Eiweiß denken müssen und man hat auch tatsächlich in allererster Linie immer nach solchen Störungen gesucht. Dazu kommt, daß uns pathologische Zustände bereits bekannt sind, für welche Anomalien im Eiweißabbau charakteristisch sind; es sind das die Alkaptonurie, bei welcher bestimmte aromatische Komplexe des Eiweißmoleküls (Tyrosin, Phenylalanin) nicht vollständig verbrannt, sondern als Homogentisinsäure ausgeschieden werden und die Zystinurie, bei welcher Zystin und oft auch andere schwefelhaltige Spaltungsprodukte des Eiweißmoleküls im Harne erscheinen. Beiden gemeinsam ist das Moment, daß der Abbau bestimmter Komplexe des Eiweißmoleküls nicht bis zum normalen Ende geführt wird, sondern daß intermediäre Produkte, eben weil sie nicht vollständig verbrannt werden können, ausgeschieden werden. Sie stellen also wirklich vorkommende Typen dar für solche Hemmungen im Eiweißstoffwechsel, wie sie — a priori und in rein hypothetischer Weise — als von Bedeutung für die Entstehung mancher Dermatosen postuliert werden. Es ist bis jetzt jedoch nichts bekannt, daß gerade bei diesen, in ihrem Wesen klaren Stoffwechselhemmungen Dermatosen vorkommen.

Wir müssen daher unser Augenmerk auf andere Bestandteile des Eiweißmoleküls richten und zu erforschen trachten, ob deren Abbau in irgend einer Weise für die Entstehung gewisser Dermatosen in Frage kommt. Der Weg, auf dem sich eine solche Störung oder Hemmung des Eiweißabbaues, also das was in allerdings rein hypothetischer Weise schon so oft für krankhafte Zustände der Haut postuliert worden ist, feststellen läßt, ist durch die neuen Forschungen der physiologischen Chemie klar vorgezeichnet. Wir wissen, vor allem durch die bahnbrechenden Untersuchungen Emil Fischers und seiner Schule, daß sich das Eiweißmolekül im wesentlichen zusammensetzt aus einer großen Anzahl von Aminosäuren, die untereinander in peptidartiger Verkettung verbunden sind. Wir wissen ferner, daß das Nahrungseiweiß schon durch die Fermente des Verdauungstraktus in seine Aminosäurenkomponenten zerlegt wird und daß diese Komponenten nach dem Passieren der Darmwand, vielleicht schon innerhalb derselben, wieder zu arteigenem Eiweiß synthetisiert werden. Als ebenso sicher fundiert kann der Satz gelten, daß auch das im Körper zerfallende Eiweiß über die Aminosäuren in seine Endprodukte Harnstoff, Kohlensäure und Wasser zerfällt. Daraus folgt, daß, wenn wir bei irgendwelchen pathologischen Zuständen nach den Produkten unvollkommener Eiweißverbrennung fahnden, sei es im Blut oder im Harn oder in anderen Ausscheidungen des Körpers, wir in erster Linie an Aminosäuren denken müssen. Wenn es wirklich pathologische Zustände gibt, bei welchen das ursächliche Moment eine verzögerte oder gehemmte Oxydation des Eiweißmoleküls ist, so müssen sie sich in erster Linie in einer Vermehrung der Aminosäurenausscheidung kund tun. Das scheint auch, allerdings in unklarer Weise, Gaucher und Désmoulières vorgeschwebt zu haben, wenn sie angeben, daß intermediäre Produkte des Eiweißabbaues, die sog. „matières extractives azotées“ die Rolle der „poisons morbides“ in der Dermatosenätiologie inne hätten. Diese Stoffe sollen aus einer unvollkommenen Oxydation absorbierter Nahrungsstoffe entstehen und bald auf der Haut, bald im Innern krankhafte Erscheinungen hervorrufen. „La peau est un émonctoire pour ces poisons morbides, la dermatose



est une sauve-garde, et quand elle disparait, les accidents viscéraux apparaissent."

Einer ernsthaften Kritik vermögen jedoch diese Angaben schon deswegen nicht standzuhalten, weil die Autoren kein Wort über die Methodik des Nachweises der intermediären Produkte verlauten lassen, sondern das als gesichert ansehen, was erst noch zu beweisen wäre.

Bis vor kurzem war die Hypothese einer vermehrten Aminosäurenausscheidung überhaupt einer Prüfung auf weiterer klinischer Basis kaum zugänglich, weil eben alle früheren Methoden der Aminosäurenbestimmung für den klinischen Gebrauch viel zu umständlich waren. Dabei erlaubte trotzdem keine dieser Methoden, weder die älteren indirekten (wie z. B. die Phosphorwolframsäurefällung nach Pfaundler), noch die neueren direkten, die sich an Emil Fischers β-Naphthalinsulfochloridmethode anschließen, trotz aller Verbesserungen und Vereinfachungen (durch Embden und Reese, Abderhalden und Schittenhelm (24) etc.) eine quantitativ genaue Bestimmung des Aminosäuren-Stickstoffs.

Erst seitdem wir in der Formolmethode [Sörensen (12) und Henriques (13) und Frey und Gigon (14)] einen Weg kennen gelernt haben, die im Harn ausgeschiedenen Mono-Aminosäuren auf eine relativ einfache und leichte Weise zu bestimmen, haben wir es in der Hand, die Hypothese vom gestörten Eiweißabbau unter den verschiedenen pathologischen Zuständen auf ihre Stichhaltigkeit zu prüfen.

Die sog. Formolbestimmung der Aminosäuren fußt auf der Beobachtung Schiffs (15), wonach durch Formolzusatz eine Trennung der Amino- von der Säuregruppe bewirkt wird, indem die Aminogruppe mit dem Formol eine Methylenverbindung eingeht, die ihrerseits titrimetrisch bestimmt werden kann. Es läßt sich dann aus der bei der Titration verbrauchten Normallaugenmenge in einfacher Berechnung bestimmen, wie viel Stickstoff im Harn als Aminosäurenstickstoff vorhanden ist, da nur dieser Stickstoff und nicht etwa der anderweitig (z. B. im Harnstoff oder Harnsäure) gebundene mit dem Formol eine Verbindung eingeht. Sörensen und Henriques bauten dieses Verfahren, das besonders quantitativ



treffliche Resultate liefert, weiter aus, so daß nunmehr eine gemeinsame Bestimmung des Ammoniaks und der Aminosäuren ermöglicht ist und man nach Abzug der Ammoniak-Stickstoffwerte direkt die Aminosäuren-Stickstoffwerte erhält. Ein oft genug störendes Moment war es aber, daß die Titration des Aminosäurenrestes in Gegenwart des Ammoniaks erfolgen mußte. Besonders auch in diesem Punkte modifizierten nun Frey und Gigon die Methode, indem sie vor der Formoltitration den Ammoniak nach den Angaben Spiros (16) durch einen mehrstündigen starken Luftstrom austrieben und als Indikatoren Phenolphthalein und Rosolsäure verwendeten.

Die Zuverlässigkeit und Einfachheit dieser Methode, die im Laboratorium der Basler mediz. Klinik von den Autoren Frey und Gigon ausgebaut und daselbst bereits auch vielfach erprobt wurde, veranlaßte uns, damit die vielumstrittene Störung im Eiweißstoffwechsel gewisser Dermatosen näher zu prüfen. Bestand wirklich eine solche Hemmung im Eiweiß-Abbau, wie sie so häufig, rein hypothetisch behauptet worden war, so mußte sich dies — auf Grund aller vorausgegangenen Überlegungen — in einer Vermehrung des Aminosäuren-Stickstoffwertes im Harn manifestieren und dann auch nachweisen lassen.

Wir gingen dabei folgendermaßen vor:

Unsere Versuchspatienten, im ganzen 38 mit 17 verschiedenen Hautleiden und 3 Kontrollpatienten mit Urethritis gonorrhoica, erhielten, soweit in den Tabellen nicht besonders bemerkt, während der Dauer der Versuchszeit, eine genau abgewogene, „gemischte Spitalkost", d. h. je nach dem Alter:

Milch	1200—1500 *g*
Kaffee	150 *g*
Butter	10—20 *g*
Rindfleisch oder Braten	80—100 *g*
Kartoffelpüree	200 *g*
Schinken	50 *g*
Brötchen 3 Stück à ca.	100 *g*
Wenig Obst und Wasser.	

Von einer eigentlichen „Standardkost" sahen wir — bis auf 2 Fälle — ab, da eine solche einen komplizierten



Apparat erfordert, und wir zunächst nur feststellen wollten, ob überhaupt eine deutliche Vermehrung des Aminosäuren-Stickstoffes zu konstatieren sei. Wir konnten umso eher so vorgehen, als durch frühere Untersuchungen bereits festgestellt ist, daß Variationen in der Art und Menge der Nahrung ohne Einfluß sind auf die Menge des ausgeschiedenen Aminosäuren-Stickstoffes. Im gegebenen Falle sollte dann — wie für eine Stickstoff-Bestimmung unerläßlich — eine strenge Standardkost mit allen ihren Kautelen an die Stelle der gewöhnlichen Spitalkost treten. Von jedem Versuchspatienten wurde gewöhnlich während drei aufeinanderfolgenden Tagen der Urin gesammelt, in einzelnen Fällen aber länger — bis 9 Tage — und meistens sofort verarbeitet. Denn auch nur wenige Tage alte Urine gaben nach unseren Erfahrungen, trotz Thymol-, Chloroform- etc. Zusatzes, keine ganz übereinstimmenden Amino-Stickstoffwerte mehr. Die 24stündige Tagesmenge wurde in einem mit Thymol beschickten Gefäß gesammelt, da dieses Antiseptikum die Bestimmung erwiesenermaßen in keiner Weise stört. Es wurde sodann die Menge gemessen, die Reaktion geprüft und das spezifische Gewicht notiert. Zur Gesamt-Stickstoff-Bestimmung wurde von jedem Tagesurin ein „Kjeldahl" angesetzt.

Im Detail gestaltete sich der Versuch mit seinem jeweiligen Kontrollversuch folgendermaßen: 50 *ccm* der gut durchgeschüttelten Tagesmenge wurden mit 2 *g* Barythydrat und ca. 15 *ccm* Alkohol — um das Überschäumen zu verhüten — versetzt und durch einen ca. 4—6stündigen ziemlich starken Luftstrom aus der Saugpumpe der Ammoniak daraus verjagt und letzterer über 50 *ccm* vorgelegter $^n/_{10}$—H_2SO_4 aufgefangen. Durch Titration mit $^n/_{10}$ NaOH konnte dann die ausgetriebene NH_3-Menge resp. ihr N-Gehalt berechnet werden.

Die vom NH_3 befreite Harnmenge wird nun quantitativ mit destilliertem Wasser in einen Maßzylinder von 250 *ccm* hinübergespült und nach kräftigem Durchschütteln gewöhnlich bald darauf filtriert und aus dem klaren Filtrat nunmehr 100 *ccm* in einen Erlenmeyer-Kolben gegeben. Diese erste Probe wird mit etwas alkoholischer Rosolsäurelösung (ca. 0·5 *ccm*) als Indikator versetzt und nun mit $^n/_5$-HCl nach Vorschrift über

den zumeist deutlich scharfen Farbumschlag hinaus angesäuert und dann wieder mit $^n/_5$—NaOH bis zur genauen Neutralisation zurücktitriert. Der zweiten Probe des gleichen Filtrats (von ebenfalls 100 *ccm*) wird die durch diese erste Titration cruierte, zur genauen Neutralisation eben erforderliche Menge $^n/_5$—HCl auf einmal zugesetzt und dann einige Tropfen Phenolphthalein als Indikator und ca. 10 *ccm* der stets ad hoc frisch mit $^n/_5$—NaOH neutralisierten Formollösung hinzugefügt. Dadurch wird, wie oben auseinandergesetzt, der in den Aminosäuren vorhandene Stickstoff frei und an das Formol gebunden. Aus den Aminosäuren, welche bekanntlich amphoter reagieren, entstehen also durch den Formolzusatz (d. h. durch den Verlust des Amino-Stickstoffes) einfache, sauer reagierende Fettsäuren. Das vorher neutrale Gemisch reagiert nun sauer. Es ist klar, daß die Menge dieser Säuren um so größer sein muß, je mehr Aminosäuren vor dem Formolzusatz in dem ursprünglichen Harne vorhanden waren. Es gestattet uns also die Quantität des $^n/_5$—NaOH, die nun zugesetzt werden muß, bis das Formol-Harngemisch wieder (auf Phenolphthaleïn) neutral reagiert, ohne weiteres einen Rückschluß auf die Menge der im Harne der Versuchsperson vorhandenen Aminosäuren.

Mit dieser, resp. der Methode von Sörensen-Henriques ist nun bereits eine ganze Anzahl normaler und pathologischer Harne untersucht worden. Die hauptsächlichsten bis jetzt erhaltenen Resultate mögen im folgenden angeführt werden:

Yoshida (17) arbeitete nach der Methode Sörensen-Henriques und fand, daß der Aminosäurenwert bei den verschiedenen Individuen verschieden sei und auch bei derselben Person innerhalb gewisser Grenzen schwanke. In den Harnen seiner gesunden Versuchspersonen fand er einen Aminosäuren-Stickstoffwert von durchschnittlich ca. 1% des Gesamt-Stickstoffwertes (0·5—2%). Die Tagesmenge schwankt nach diesem Autor zwischen 0·05 und 0·18 *g* Aminosäuren-Stickstoff. Henriques (13) fand bei normalen Individuen einen durchschnittlichen Aminosäuren-Stickstoffwert von 2·2% vom Gesamt-Stickstoff. In einer zweiten Tabelle zeigt Yoshida, wie sich bei derselben Kost die vorher sehr verschiedenen Werte stark einander nähern, ohne daß aber die individuellen Grenzen

ganz verwischt würden. In einer dritten Versuchsreihe mit Harnen bei verschiedenen pathologischen Zuständen erhielt er folgende Durchschnittswerte:

Diagnose	Total-N.	Amino-N.	in % vom Ges. N.	Bemerkungen
Lebercirrhose	9·54	0·127	1·35	Gemischte Kost
	10·49	0·09	0·9	„ „
Enteritis . . .	8·87	0·09	1·1	Breidiät, Milch
Ikterus kat. .	14·94	0·06	0·5	„ „
Diabetes . . .	12·96	0·09	0·7	Gemischte Kost. Sehr wenig Zucker im Harn
Gicht	7·69	0·05	0·7	Sehr wenig Fleisch; gerade Anfallszeit
Carc. uteri . .	11·58	0·12	1·15	Gemischte Kost; starker Ikterus
Pneumonie . .	14·92	0·27	1·9	Breimilchdiät.1.—4. Tag der Krise
	15·37	0·09	0.5	Breimilchdiät.1.—4. Tag der Krise
Phthise	8·45	0·07	0·9	Wenig Milch und Kakao. 38°—39°
Typh. abdom. .	21·09	0·08	0·4	Milch. 3. Woche, hohes Fieber
	10·70	0·00	0·0	Milch. 2. Woche, hohes Fieber

Es geht aus dieser Zusammenstellung hervor, daß auffallendere Störungen im Aminosäuren-Stoffwechsel, solange die Leberfunktion normal ist, nicht bestehen.

Hadlich und Grosser (19) untersuchten, ebenfalls mit der Sörensen-Henriquesschen Methode, den Aminosäurengehalt des Kinder- und Säuglingsharns, in dem bereits früher von Pfaundler (18) mit seiner Methode ein Reststickstoff von 10—12% des Gesamt-Stickstoffes gefunden worden war (beim Erwachsenen 3—4%). Leider geben die Autoren ihre Stickstoffwerte nicht auf die 24stündige Tagesmenge berechnet, an, sondern nur ihren Gehalt in 100 *ccm* Harn, so daß eigentlich nur das prozentuale Verhältnis des Aminosäuren-Stickstoffes zum Gesamt-Stickstoff für uns verwertbar ist. Ihre Tabellen enthalten folgende Werte:

1. Kinder mit leichten fieberlosen Erkrankungen und gemischter Kost: (Nervosität, Bronchitis etc.) 1·1—2·1%.

2. Fiebernde Kinder ohne Darmstörungen, blande Diät 2·7—4·7%.

3. Kinder mit schwerer Enteritis, fiebernd, mit Unterernährung 7·6—28·5%.

4. Gesunde Brustkinder 2·0—5·0%.
5. Flaschenkinder ohne Ernährungsstörung 1·0—4·0%.
6. Fiebernde Säuglinge 2·5—4·0%.
7. Säuglinge mit Bilanzstörung 2·0—8·0%.
8. Säuglinge mit schweren Ernährungsstörungen. Dekompensation 1·7—14·0%.

Es geht aus diesen Tabellen hervor, daß der Aminosäurengehalt auch bei fiebernden Kindern dem der Erwachsenen entspricht und innerhalb geringer Grenzen schwankt. Beim natürlich genährten Säugling finden sich Werte von 2—5%, beim gesunden hungernden Brustkind ist der Wert nicht erhöht. Bei den künstlich genährten Kindern, sowohl bei fieberfreien als auch durch parenterale Infektion fiebernden, die keine oder nur leichte Ernährungsstörungen zeigten, steigt der Aminosäurenwert nicht an, ebensowenig bei schweren chronischen Ernährungsstörungen. Nur in einem Falle von schwerer Intoxikation fand sich lang anhaltende Erhöhung der Aminosäurenwerte (12·0—14·0%) zugleich mit beträchtlicher Azidose. Die Autoren resümieren daraus, daß der Aminosäurengehalt in dem Harn älterer Kinder ungefähr dem der Erwachsenen entspreche, fieberhafte Krankheiten beeinflussen ihn im allgemeinen nicht, wohl aber erhöht ihn eine schwere Enteritis. Beim Säugling ist der Wert im allgemeinen erhöht, aber anscheinend nicht von dem Zustand des Kindes abhängig, auch nicht von der Nahrung und Krankheitsbeschaffenheit. Eine Ausnahme bildet nur die akute alimentäre Intoxikation, ein Befund, der auch den Anschauungen Finkelsteins (20) entspricht, daß gerade bei dieser Erkrankung die Oxydationsfähigkeit des Organismus gestört ist.

Schlutz (21) behandelt „die Fraktion der Aminosäuren im Säuglingsharn" nach der Methode von Frey und Gigon und findet dabei:

	Total-N.	Amino-N.	in % vom Ges. N.	Bemerkungen
1. Gesunde Kinder:	0·651	0·055	8·5	Frauenmilch (750)
	2·888	0·196	6·7	Vollmilch (750)
2. Kinder mit Bilanzstörung:	2·73	0·26	9·47	Milch mit Soxleths Nährzucker
	2·65	0·27	9·0	Milch mit Soxleths Nährzucker
	0·58	0·06	11·6	Frauenmilch
	etc.	etc.	etc.	

Schlutz findet somit beim normalen Säugling einen prozentual höheren Aminosäurengehalt als beim Erwachsenen, der wiederum bei den einzelnen Individuen sehr schwankend ist. Schlutzs Durchschnittswerte sind 4·7—16·2%, also bedeutend höher als die Befunde Hadlich und Grossers. Schlutz selber schließt:

„Es läßt sich soviel sagen, daß die prozentualen Werte des Aminosäuren-Stickstoffs einerseits beim selben Kinde bei gleicher Kost eine auffallende Konstanz zeigen, daß die prozentualen Werte jedoch im allgemeinen um ein Vielfaches höher als die beim Erwachsenen gefundenen liegen. Bei verschiedenen Kindern scheinen sie in ziemlich weiten Grenzen zu schwanken.“

Frey W. (22), der zusammen mit Gigon die nach ihnen benannte Modifikation der Formolmethode ausarbeitete, fand in der Tagesmenge Urin des gesunden Erwachsenen 0·2—0·5 *g* Aminosäuren-Stickstoff. Bei pathologischen Zuständen erhielt er folgende Werte:

Diagnose	Amino-N	in % vom Ges.-N
1. Diabetes	0·33—0·28	3·5
	0·44	3·0
2. Diabetes bei pankreasexstirpiertem Hund	0·52	2·1
3. Tuberkulose mit hohem Fieber	0·24	1·7
	0·26	1·8
	0·36	2·0
4. Tumorkachexie (Carc. oesoph. et ventric.)	—	2·9
	—	3·4
5. Perniziöse Anämie	0·21	—
6. Typhus abdominalis	1·52	8·7
7. Pneumonie	0·85—1·52	4·6—7·8
8. Scharlach	0·34	1·4
9. Masern	0·25	—
10. Nephritis chron.	0·25—0·22	—
11. Diffuse degenerat. Leberprozesse (Fettleber, heredit. Lues, Stauungsikterus)	0·2—0·3	—
12. Leberamyloid	0·6	6·6
13. Cirrhosis hepatis (in 5 von 6 Fällen)	0·53—1·42	—
14. Experiment. Phosphorvergiftung	—	7·7—43·0

Die Resultate der bisherigen Forschungen haben somit ergeben, daß normalerweise die Aminosäuren-Stickstoff-Ausscheidung in der Tagesmenge Urin 0·2—0·5 *g* beträgt und zwar gleich beim Erwachsenen wie beim Kinde, also unabhängig von Alter und auch von der Nahrung.

Kohlehydrate und Fette haben nach Frey gar keinen Einfluß und Eiweiß nur insoweit, als sehr fleischreiche Diät den normalen Aminosäuren-Stickstoffwert von 1—3% auf 4—5% steigern kann, ohne daß er je 0·5 *g* übersteigt. Individuell ist dieser Durchschnittswert etwas verschieden, aber von Tag zu Tag ist er beim gleichen Individuum nur wenig schwankend.

Erhöhte Aminosäurenwerte überhaupt fanden sich bis dahin besonders bei experimenteller Glykokoll- und Alaninverfütterung [Masuda (23), Schlutz (21)], bei akuter gelber Leberatrophie, bei P.-Vergiftung [Abderhalden und Schittenhelm (24)], bei malignen Lebertumoren, bei Leberzirrhose mit Ikterus, in der Schwangerschaftsleber [Falk und Hesky (25)], beim pankreasexstirpierten Diabeteshund [Mohr (26)] und bei pathologischen Prozessen, die mit einer intensiven Zerstörung von Leukozyten einhergehen, wie bei der Leukämie [Lipstein (27), Samuely (28)], bei der Pneumonie im Stadium der Lysis [Müller (29)] und beim Typhus abdominalis [Frey (22), ob auch bei Gicht [Lipstein und Ignatowsky (30)] ist noch umstritten.

Aminosäurenbestimmungen bei Dermatosen sind unseres Wissens bis jetzt noch nie ausgeführt worden.

Wir haben auf der dermatologischen Abteilung der Basler medizinischen Klinik in 38 Fällen mit 17 verschiedenen Dermatosen und 3 Fällen von Urethrit. gonorrh. im ganzen 139 Aminosäuren-Stickstoff-Bestimmungen nach der Formolmethode von Frey und Gigon vorgenommen und teilen die von uns gefundenen Werte, wie aus den folgenden Tabellen ersichtlich, in 4 Gruppen ein. Die Resultate, zu welchen uns unsere Untersuchungen geführt haben, sind folgende:



I. Tabelle: Psoriasisfälle.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	Tagesmenge	Spez. Gewicht	Total-N. (*g*)	Amino-N. (*g*)	Amino-N. in % vom Ges. N.	NH_3—N.	Bemerkungen
1	Joseph M.	60j.	Psorias. vulgar. universal. Auf Kopf, Stamm und Extremitäten, Handflächen und Nägel.	14./IV. 10	1880	1015	16·47	0·655	3·99	0·289	Gemischte Kost.
				15./IV. 10	1810	1015	13·57	0·962	7·09	1·383	
				16./IV. 10	1830	1016	15·06	0·730	4·84	0·644	
				17./IV. 10	1860	1015	13·80	0·734	5·31	0·892	
2	Agathe H.	69j.	Psorias. vulgar. univ. Linsen- bis handtellergroße Effloreszenz auf Kopf, Stamm und Extremitäten; Nägel und Handflächen frei.	23./V. 10	2140	1013	8·94	0·224	2·51	0·725	Gemischte Kost.
				25./V. 10	1870	1012	8·71	0·188	2·16	0·976	
				30./V. 10	2250	1013	9·23	0·210	2·28	2·268	
				31./V. 10	2030	1012	8·68	0·341	3·96	1·875	
				3./VI. 10	1050	1016	9·15	0·330	3·62	2·066	Rezidiv
				3./XI. 10	710	1020	9·96	0·755	7·63	0·069	Rezidiv mit Schwellung u. Rötung. 39°.
3	Sophie Br.	23j.	Psorias. vulgar. Auf Kopf u. Nacken 1—5 Fr. große Plaques, ebenso Rücken, Streckseiten der Extremitäten und Gesicht.	20./V. 10	1350	1022	16·91	0 907	5·36	1·09	Gemischte Kost.
				21./V. 10	1550	1020	13·87	0·230	1·68	0·66	
				23./V. 10	1400	1015	14·26	0·460	3·20	1·31	

4	Helly Sch.	16j.	Psorias. vulgar. Auf dem behaarten Kopf bis zur Haargrenze, an Rücken und Hüften und besonders an Streckseiten der Extremitäten.	30./V. 10	1200	1012	10·35	0·173	1·70	0·825	Gemischte Kost. Großmutter u. Tante mütterlicherseits hatten Psoriasis.
				31./V. 10	940	1014	5·94	0·105	1·80	1·10	
				7./VI. 10	1050	1013	9·76	0·142	1·40	0·104	
5	Paul H.	22j.	Psorias. vulgar. Linsen- bis handflächengroße Effloreszenzen auf behaartem Kopf, Stamm und Extremitäten, Streckseiten; schwach schuppend.	14./VI. 10	1520	1020	15·67	0·308	1·97	0·638	Standardkost: Milch . . . 1600 g, Butter . . . 15 „, Rindfleisch . 50 „, Kartoffelstock 200 „, Schinken . . 50 „, Brötchen . . 3 St.
				15./VI. 10	990	1031	19·70	0·388	1·96	0·431	
				16./VI. 10	945	1030	17·89	0·372	2·00	0·508	
				17./VI. 10	1250	1030	20·40	0·502	2·45	0·533	
				18./VI. 10	1015	1032	19·28	0·483	2·50	0·539	
6	Eugen R.	45j.	Psorias. vulgar. Früher Gelenkrheumatismus, verschwand nach Ausbruch bleibender Psoriasis. Auf ganzem Körper in großen Plaques ausgebreitet.	16./VI. 10	1600	1016	13·37	0·366	2·73	0·403	Gemischte Kost.
				17./VI. 10	1800	1015	12·92	0·453	3·40	0·403	Großvater hatte
				18./VI. 10	1690	1016	13·72	0·437	3·18	0·392	Psoriasis
				19./VI. 10	450	1032	14·65	0·559	3·8	0·050	Fieber. Standardk.
				20./VI. 10	570	1030	18·63	0·534	2·3	0·170	„ „
				21./VI. 10	750	1030	11·88	0·525	4·42	0·241	„ „
				22./VI. 10	640	1028	10·08	0·304	3·01	0·402	„ „
				23./VI. 10	750	1030	10·77	0·530	4·92	0·236	„ „
				24./VI. 10	1150	1020	11·24	0·362	3·20	0·605	Am 10./X. Injektion von 606. Auffallend rasche Heilung.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	Tagesmenge	Spez. Gewicht	Total-N. (*g*)	Amino-N. (*g*)	Amino-N. in % vom Ges. N.	NH_3—N.	Bemerkungen
7	Albert Pr.	24j.	Psorias. vulgar. universal. Auf ganzem Körper fast gleichmäßig. Nägel trei.	28./VI. 10	2340	1010	11·43	0·442	3 86	0 491	Gemischte Kost.
				29./VI. 10	1990	1016	12·63	0·479	3·80	0·880	
				30./VI. 10	900	1019	12·98	0·214	1·70	0·352	
				1./VII. 10	1850	1016	19·42	0·419	2·15	0·611	
				2./VII. 10	1890	1015	18·35	0·423	2·3	0·608	
				3./VII. 10	1920	1014	17·36	0·403	2·32	0·576	
				4./VII. 10	2100	1012	16·25	0·338	2·0	0 629	
				5./VII. 10	2100	1012	14 72	0·373	2·4	0·605	
8	Gustav W.	42j.	Psorias. vulgar. univeral. in meist über handteller-großen Plaques.	3./VII. 10	1300	1015	18·65	0·473	2·54	0·651	Gemischte Kost.
				4./VII. 10	1070	1022	18·45	0·441	2·39	0·353	
				5./VII. 10	690	1021	16·06	0·173	1·07	0·206	
				6./VII. 10	570	1020	16·55	0·239	1·44	0·095	
				7./VII. 10	590	1015	17·13	0·355	2·07	0·096	
9	Franz Sch.	22j.	Psorias. vulgar. fast universal. Linsen- bis 5 Fr. großes Plaques über ganzem Körper. Daneben Polyarthrit. rheumat.	8./VII. 10	1000	1020	17·85	0·548	3·07	0·068	Gemischte Kost.
				9./VII. 10	1200	1022	17·95	0·518	2·87	0·162	
				10./VII. 10	1130	1025	18·12	0·442	2·43	0·278	
				11./VII. 10	930	1024	16·35	0·410	2·5	0·299	
				12./VII. 10	1060	1025	16·05	0·578	3·6	0·153	

10	Hans E.	26j.	Psorias. vulgar. Linsen- bis 1 frankstückgroße, wenig konfluierende Effloreszenz mit geringer Schuppung.	22./X. 10	1940	1018	9·56	0·494	5·16	0·418	Gemischte Kost,
				23./X. 10	2350	1012	10·0	0·378	3·78	0·342	
				24./X. 10	2310	1012	12·15	0·250	2·05	0·569	
				25./X. 10	2450	1010	8·01	0·308	3·84	0·308	
				26./X. 10	2750	1013	13·86	0·777	5·6	0·694	
				27./X. 10	2560	1012	10·52	0·418	3·97	0·344	
11	Lydia T.	56j.	Psorias. vulgar. univers., bis handtellergroße Plaques auf behaartem Kopf und Stamm und Streckseiten der Extremitäten. Nägel etc. frei.	3./XI. 10	710	1020	12·35	0·755	6·12	0·069	Gemischte Kost.
				4./XI. 10	1100	1011	10·26	0·812	7·9	0·173	
				5./XI. 10	980	1012	14·85	0·308	2·0	0·171	
12	Emil L.	56j.	Psorias. vulgar. universal. Fast gleichmäßig über ganzem Körper	9./VI. 11	3250	1012	9·64	0·682	7·0	0·682	Gemischte Kost.
				10./V. 11	3250	1011	10·05	0·773	7·7	0·204	

Es hat ein gewisses Interesse, den Eiweiß-Stoffwechsel bei der Psoriasis zu verfolgen: Diese Hautaffektion gehört ja in exquisiter Weise zu den Dermatosen, von welchen von gewisser, besonders französischer und englischer Seite, enge Beziehungen zum Gesamtstoffwechsel und zu gewissen speziellen Stoffwechselkrankheiten (Arthritisme, Gicht und Diabetes) angenommen worden sind. Angaben über Steigerung der Harnsäure- und Harnstoffausscheidung, überhaupt von irgendwie gestörtem Eiweißabbau, finden sich sehr häufig in der Literatur zerstreut.

Wir haben die Aminosäuren im Harn von 12 Psoriatikern, meist in mehrfachen Analysen (Maximum an 9 aufeinanderfolgenden Tagen) bestimmt. Und tatsächlich erwies sich auch gleich beim ersten Psoriatiker, den wir untersuchten (Fall 1: Joseph M.), der Aminosäuren-Stickstoffwert bedeutend vermehrt. Es handelt sich um einen 60jähr. gutgenährten Landwirt aus dem Elsaß, bei dem die Dermatose vor 3 Jahren erst begonnen, und der nun beim Spitaleintritt auf dem behaarten Kopfe, Bart, Gesicht, Stamm und Extremitäten über $^1/_2$ *cm* dicke, bis über 5 frankstückgroße, massige, z. T. über große Flächen konfluierende typische Psoriasiseffloreszenzen aufweist. Handflächen und Nägel sind frei. Während wir, wie oben ausgeführt, 0·3—0·5 *g* = 1—3% Amino-N als Normalwerte ansehen dürfen, so beträgt in diesem Falle ausgedehntester Psoriasis vulgaris die Menge nie unter 0·65 *g* oder der prozentuale Gehalt des Gesamt-N an Amino-N nie unter 4 Prozent. Im Durchschnitt schied dieser Patient pro Tag 0·770 *g* Amino-N = 5·30% aus. Wir können hier also sehr wohl von einer Erhöhung der Aminosäuren im Harn bei Psoriasis sprechen. Aber es kann sich hierin für die Psoriasis im allgemeinen um kein pathognomonisches Vorkommnis handeln. Denn wir haben, wie aus der gleichen Tabelle hervorgeht, bei der weitaus überwiegenden Anzahl von Psoriasisfällen, nichts Gleiches mehr gesehen, obschon sich darunter außerordentlich ausgedehnte und schwere Fälle befanden. Zum Beispiel Fall 2: Agathe H., eine 69jährige Magd vom Lande, bei der die Hautaffektion vor ca. 10 Jahren begonnen hat und die in fast jährlichen und noch häufigeren heftigen Rezidiven



die Patientin zwang, sich der Spitalbehandlung zu unterziehen. Auch sie zeigte über den ganzen Körper zerstreute, linsen- bis über handflächengroße Effloreszenzen, die fast überall zu enormen polyzyklischen und landkartenartigen Herden konfluieren und einen bedeutenden Grad von Infiltration und Entzündung aufweisen. Der ganze Stamm steckt wie in einem Panzer, nur das Gesicht ist teilweise frei, ebenso Nägel und Handflächen. Und trotz dieser äußerst hartnäckigen, immer wieder rezidivierenden Psoriasis enthielt ihr Urin nur ein Mal, als sie mit starker, schmerzhafter Schwellung und Rötung an Stamm und Extremitäten mit 39° Fieber wieder eintrat, 0·755 *g* Amino-N = 7·6%, sonst war der Durchschnittstagesgehalt an Amino-N 0·258 *g* = 2·9%. Wenn auch nicht gar so stark wie diese beiden, so waren die übrigen Psoriasisfälle nicht minder hartnäckig, und stets waren meist Kopf, Stamm und Extremitäten mit befallen. Anamnestisch interessant ist der Fall Eugen R. (Nr. 6), dessen Großvater bereits Psoriatiker war. Patient litt früher an starkem Gelenkrheumatismus, vor 20 Jahren begann das Hautleiden und verschwand jeweils im Sommer beim starken Schwitzen. Seit 5 Jahren ist nun der ganze Körper und auch die Nägel dauernd von der Dermatose befallen, aber seither sei der Gelenkrheumatismus angeblich völlig verschwunden.

In den einzelnen Fällen ergaben sich folgende Durchschnittswerte an Aminosäurenstickstoff:

Name	Total-N.	Maxim.—Min.	Amino-N.	Maxim.—Min.	Am.-N. %	Maxim.—Min.
Josef M.	14·72	16·47—13·57	0·770	0·962—0·658	5·30	7·09—3·99
Agathe H.	9·11	9·96 – 8,68	0·841	0·755—0·188	3·69	7 6—2·16
Sophie Br.	15·01	16·91—13·87	0·532	0·907—0·23	3·41	5·36 – 1·16
HellySchr	8·68	10·35—5·94	0·140	0·17—0·10	1·6	1·8—1·4
Paul H.	18·59	20·4—15·67	0·41	0·50—0·30	3·16	2·5 – 1·9
Eugen R.	13·03	18·63—10·7	0·45	0·55—0·30	3·43	4·9—2·3
Albert Pr.	15·42	19·42—11·43	0·38	0·47—0·21	2·56	3·86—1·7
Gustav W.	17·38	18·65—16·06	0·33	0·47—0·17	1·88	2·48—1·07
FranzSch.	17·26	18·12—16·05	0·49	0·57—0·41	2·89	3·6—2·4
Hans E.	10·00	13·8—8 01	0·454	0·77—0·25	4·07	5·6 – 2·0
Lydia T.	12·47	14·85—10·26	0·625	0·75—0·30	4·84	6·12—3·0
Emil L.	9·85	10·05—9·64	0·727	0·77 – 0·68	7·3	7·7 – 7·0

Vergleichen wir diese Durchschnittswerte mit einander, so geht daraus mit Sicherheit folgendes hervor:

Die Aminosäurenausscheidungen schwanken bei ein und demselben Psoriatiker bei gleichbleibender Kost im großen und ganzen nur wenig, sind aber von Fall zu Fall stark verschieden (Maxim.-Durchschnitt 0·770 — Josef M. — und Minim.-Durchschnitt 0·14 — Sophie Br.). Nur bei einer kleinen Minderzahl von Psoriatikern erheben sie sich so stark über die Normalwerte der Gesunden, daß man von einer wesentlichen Vermehrung der ausgeschiedenen Aminosäure sprechen könnte. In weitaus den meisten Fällen bewegen sie sich durchaus innerhalb normaler Grenzen. Die Ergebnisse unserer Analysen bilden demnach keine Stütze für die Annahme, daß eine Störung im Stoffwechsel, speziell im Abbau der Eiweißkörper, ein wesentliches Moment bilde in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris.

Eine zweite Gruppe von Fällen, deren Eiweißstoffwechsel genauer untersucht wurde, betrifft die Ichthyosis vulgaris (siehe Tab. II). Es sind im ganzen 9 Ichthyosisfälle untersucht worden, teils leichtere, zumeist aber ausgesucht schwere Fälle, z. B. Fritz Pir. (17) und Josef E. (19). Es könnte a priori verwunderlich erscheinen, daß wir gerade bei dieser Krankheit, die ja das Allgemeinbefinden und den Stoffwechsel so wenig zu beeinflussen scheint, nach Anomalien im Eiweißstoffwechsel gesucht haben. Der Gedankengang, der uns jedoch dabei leitete, war folgender: Die einzigen pathologischen Zustände, welchen bisher Anomalien im Eiweißstoffwechsel und zwar speziell im Sinne der Hemmung des normalen Abbaues zugrunde liegen, sind, wie schon oben bemerkt, die Alkaptonurie und die Zystinurie. Beide stellen kongenitale, die letztere dazu noch oft eine familiäre Anomalie („Chimical malformations" nach Garrod) dar. Bei beiden pflegt das Allgemeinbefinden der von der Stoffwechselanomalie betroffenen Individuen nicht oder nur wenig gestört zu sein. Ihre Entdeckung war darum meistens einem Zufall zu verdanken. Eine kongenital angelegte (wenn auch erst später in Erscheinung tretende) und in hohem Grade familiäre Anomalie des Epidermiszellstoffwechsels stellt aber

auch die Ichthyosis dar; es schien uns deshalb bei dem Dunkel, das über der Ätiologie und Pathogenese dieser Dermatose lagert, immerhin von einem gewissen Interesse, gerade hier nach Anomalien im Eiweißstoffwechsel zu fahnden. Die Werte, die wir nun bei unseren Ichthyotikern für die Aminosäuren erhalten haben, schwanken im einzelnen in weiten Grenzen. Die Durchschnittswerte sind zum Teil deutlich erhöht (Emil O. 0·91, Ernst Sp. 0·8, Emma Sp. 0·79), zum Teil etwas nur über der Norm (Myrtha Sch. 0·59, Fritz Pir. 0·55), zum Teil aber (in 3 Fällen) durchaus normal, auch in dem Falle atypischer Ichthyosis (Hugo K.) (20), wo die Haut eine starke Schuppung aufwies, besonders an atypischen Orten, den Gelenkbeugen, daneben dann an den Streckseiten stecknadelkopfgroße bis linsengroße Blasen mit rötlicher Umgebung. Wir können also sagen, daß bei der Ichthyosis die Aminosäurenwerte zum Teil deutlich über der Norm stehen, daß dies aber durchaus nicht immer der Fall zu sein braucht. Wir kommen also auch hier, wie bei der Psoriasis zum Schlusse, daß die Aminosäurenwerte zum Teil zwar auffallend hohe sind, daß aber diese Erhöhung keine regelmäßige Begleiterscheinung der Ichthyosis darstelle. Sind doch gerade die stärksten Fälle — Fritz Pir. mit 0·554 nur etwas über und Josef E. mit gar 0·312 eher unter der Norm. Man ist daher nicht berechtigt, eine Störung im Eiweißabbau als für Ichthyosis pathognomonisch anzusehen.

Die in Tabelle III angeführte Gruppe umfaßt eine Reihe verschiedener Dermatosen, nämlich:

Dermatitis herpetiformis (Duhring), Dermatitis exfoliativa, Pityriasis rosea, Psorospermosis follicular. vegetans Darier, Hydroa aestivalis, Urticaria perstans, Eccema acut., Eccema chron., Jodexanthem, Sklerodermie, Urticaria pigmentosa, Lichen ruber planus, Lichen simplex, Lupus erythematodes, Erythrodermie en plaques disséminées.

Wir nehmen zunächst die Ekzeme heraus: Wir haben die Aminosäuren in 4 Ekzemfällen bestimmt. Bei 2 akuten, sehr stark ausgedehnten Ekzemen ist die Ausscheidung durchaus normal (August M. 0·48 und Josef M. 0·46 Amino-N. im Durchschnitt), bei letzterem auch dann, als nach einer Periode



II. Tabelle: Ichthyosisfälle:

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	Tagesmenge	Spezif. Gewicht	Total-N. (g)	Amino-N. (g)	Amino-N. in % v. Tot. N.	NH_3-N.	Bemerkungen
13	Emil O.	16j.	Ichthyos. vulg. Gesicht, Stamm u. Extremit. Haut rauh rissig, mit trockenen Schüppchen. Spärl. glanzlose Haare.	17./I. 11	2000	1011	11·76	0·812	6·9	0·453	Gemischte Kost. Bewegungen langsam, schläfrig-blöde.
				18./I. 11	2240	1017	21·76	1·019	4·6	0·432	
14	Ernst Sp.	10j.	Ichthyos. vulg. Gesichtshaut gespannt trocken, in großen Lamellen schuppend, ebenso an Stamm und Extremitäten.	3./I. 12	1190	1022	14·99	0·683	4·58	0·159	Standardkost: Milch . . . 900 g Kaffee . . . 150 g Butter . . . 10 g Rindfleisch . 80 g Kartoffelpüree 300 g Schinken . . 50 g Brötchen 3 St.
				4./I. 12	1100	1022	13·64	0·77	5·65	0·030	
				5./I. 12	1100	1021	6·67	0·976	14·63	0·030	
15	Emma Sp.	13j.	Ichthyos. vulg. Haut rissig und schuppend, besonders Rücken und Bauch.	14./I. 12	600	1022	7·845	0·739	9·4	0·129	Gemischte Kost.
				21./I. 12	700	1024	8·897	0·812	9·5	0·111	
16	Myrtha Sch.	9j.	Ichthyos. vulg. auf behaart. Kopf, Hals, Nacken, Extremitäten; Stamm schwächer.	14./I. 12	1700	1015	11·66	0 595	5·0	0·333	Gemischte Kost

17	Fritz Pir.	16j.	Ichthyos. vulg. Am ganzen Körper grau-braune, trockene Schuppen.	14./I. 12	1800	1021	17·46	0·554	3·1	0·457	Gemischte Kost.
18	Ludwig Pir.	6j.	Ichthyos. vulg. Am Hals u. Nacken sehr stark, übrige Haut trocken, z. T. rissig.	14./I. 12	700	1020	4·58	0·303	6·7	0·150	Gemischte Kost.
19	Josef E.	8j.	Ichthyos. vulg. Haut am Gesicht maskenartig straff, Stamm u. Extrem. mächtige Schuppen.	25./I. 12	430	1031	2·81	0·392	13·9	0·014	Gemischte Kost.
				26./I. 12	450	1031	5·43	0·315	5·8	0·031	
				30./I. 12	410	1025	4·56	0·229	5·0	0.114	
20	Hugo K.	12j.	Ichthyosis.	14./II. 12	2040	1012	11·42	0·342	3·0	0·410	Gemischte Kost.
				15./II. 12	2010	1011	9·34	0·323	3·4	0·380	
				16./II. 12	2080	1012	13 52	0·349	2·6	0·464	

III. Tabelle. Diverse Dermatosen:

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	Tages-Menge	Spezif. Gewicht	Total-N. (g)	Amino-N. (g)	Amino-N. in % v. Tot. N.	NH_3-N.	Bemerkungen
21	Albert Gr.	32j.	Dermatit. herpetif. Duhring. Haut an Gesicht u. Hals braunpigment., ebenso Gelenkb. An den Schult. u. d. Gürtelzone linsen- bis erbsengroße Blasen. Plaques mit blassem narb. Zentrum und braunem Hof. Daneben flache Pigmentflecken.	21./II. 12	1530	1026	18·05	0·792	4·4	0·414	Gemischte Kost. Blut: Hb. 71%, rote Blutk. 5·3 Mill., weiße „ 12.000, Polynukl. . 84%, Lymphozyt. 10%, Eosinoph. . 2½%, Basophile . ½%, Übergangsf. 3%
				22./II. 12	1870	1022	16·83	0·628	3·6	0·602	
22	Josef D.	10j.	Dermatit. herpetif. Duhring. Gesichtshaut schmutzig verfärbt, mit braunpigmentierten Flecken. Am ganzen Körp. nadelkopf- bis 5 Fr. große Blasen mit serösem, eitr. u. hämorrhag. Inhalt, bes. an Fußrücken. Inguinaldr. vergr., Kopf u. Nägel frei.	5./VI. 12	980	1017	11·960	0·288	2·3	0·645	Gemischte Kost. Blut: Hb. 85%, rote Blutk. 3·9 Mill., weiße „ 18.000, deutliche Eosinophilie.
				6./VI. 12	1410	1020	12·987	0·532	4·0	0·594	
				7./VI. 12	1280	1018	11·390	0·483	4·2	0·587	
				8./VI. 12	1340	1012	12·284	0·622	5·0	0·680	

23	Magdal. St.	37j.	Dermatit. exfoliativa. Haut am ganzen Körper gerötet, derb verdickt, mit dicken weißgelbl. Schuppen z. T. in großen Lamellen schuppend, z. T. erodiert, Nägel u. Schleimhäute o. B.	23./VI. 12	1590	1012	8·586	0·601	9·0	0·482	Gemischte Kost. Blut: Hb. 71%, rote Blutk. 3,690 000, weiße „ 14.800
				24./VI. 12	1750	1010	9·10	0·612	6·72	0·518	
				25./VI. 12	1200	1010	6·72	0·338	5·0	0·479	
24	Eugen Sch.	25j.	Pityriasis rosea.	24./I. 12	1043	1026	6·45	0·524	8·12	0·145	Gemischte Kost.
				25./I. 12	1050	1029	7·42	0·580	7·81	0·117	
				26./I. 12	1470	1025	9·24	0·710	7·6	0·144	
25	Heinrich K.	49j.	Psorospermos. follicul. veg. Darier.	18./X. 11	620	1018	7·32	0·607	8·29	0·273	Gem. Kost. Wasserm. neg. Urin: Eiw. 1‰, Indikan +, Urobilin +. Blut: Hb. 76%, rote Blutk. 3·7 Mill., weiße 56.000. Keine anormal. Formen.
				19./X. 11	750	1016	8·53	0·611	7·7	0·290	
26	Adolf G. .	19j.	Hydroa aestival.	24./III. 12	1180	1031	12·64	0·148	1·1	1·439	Gemischte Kost.
27	Marie Z. .	15j.	Urtic. perstans. An Stirn, Armen, Stamm und Nates stecknadelkopfgroß. bis linsengr. Knötchen, dazwischen Haut braunpigmentiert, starker Dermographismus. Viele Rezidive.	20./II. 11	2500	1011	9·97	1·995	20·0	7·945	Gemischte Kost. Pirquet stark + Blut: Hb. . . 97% rote Blutk. 3·0 Mill. weiße „ Polynukl. . 72·4% Lymphozyt. 18·4% Eosinoph. . 7·2% Übergangsz. 1·6% Mastzellen . 0·4%
				21./II. 11	2400	1011	13·19	1·965	14·89	7·577	
				22./II. 11	2200	1013	11·48	2·263	19·7	5·378	
				23./II. 11	1880	1013	8·84	1·478	16·66	4·963	
				24./II. 11	2400	1012	12·69	2·150	16·94	6·632	
				25./II. 11	2260	1011	11·97	2·214	18·78	4·569	
				3./III. 11	2160	1013	10·95	1·118	10·0	1·439	
				9./III. 11	2700	1015	12·43	1·549	12·6	3·81	
				18./III. 11	1480	1024	11·26	0·372	3·3	0·236	
				21./III. 11	2400	1012	10·84	0·324	3·0	0·135	

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	Tages-Menge	Spezif. Gewicht	Total-N. (g)	Amino-N. (g)	Amino-N. in % v. Tot. N.	NH_3-N.	Bemerkungen
28	August M.	39j.	**Eccema acut.** An Gesicht, Hals, Stamm u. ober. Extr. isolierte u. zu Plaques konfluierende Knötchen von impetiginösem Charakter.	31./I. 12	990	1028	8·34	0·512	6·1	0·203	Gemischte Kost.
				1./II. 12	1130	1025	13·67	0·427	8·1	0·443	
				2./II. 12	780	1028	7·80	0·507	6·5	0·283	
29	Josef M.	32j.	**Eccema acut.** Angebl. auf Sublimatverband hin teils isolierte, teils konfluierende Herde v. 5 Centimes- bis 1 Frankstückgröße, oberfl. naß, m. gelb. Kruste. Die Herde setzen sich aus stecknadelkopfgroßen Makulopapeln zusammen.	13./II. 12	2650	1013	17·90	0·450	2·5	0·667	
				14./II. 12	2590	1014	17·20	0·489	2·7	0·688	
				16./II. 12	2570	1013	17·44	0·449	2·7	0·596	
				24./III. 12	2800	1013	17·97	0·418	2·34	0·584	
				27./III. 12	3300	1011	20·22	0 415	2·05	0 621	
				28./III. 12	2270	1012	16·66	0 381	2·29	0·599	
				29./III. 12	2240	1013	16·97	0·407	2·40	0·610	
30	Frieda B.	36j.	**Eccema chron.**	24./XI. 11	1500	1015	10·09	1·081	10·71	0·332	Gemischte Kost.
				25./XI. 11	1600	1013	8·57	0·806	9·4	0·192	
31	Paul W.	76j.	**Eccema chron.**	22./V. 11	820	1018	5·89	0·427	7·25	0·562	Gemischte Kost.
				25./V. 11	1715	1014	10·42	0·790	7·53	0·966	
				26./V. 11	1550	1013	8·54	0·792	9·3	0·811	

32	Christ. Sch.	53j.	Jodexanthem. Auf 2 *g* Jodkali am ganzen Körper urtikariaähnlicher Ausschlag.	14./II 12	2200	1012	11·0	0·238	2·1	0·250	Gemischte Kost.
				15./II. 12	1770	1015	10·4	0·294	2·8	0·297	
				16./II. 12	1540	1010	6·77	0·258	3·9	0·280	
33	Anton Br.	19j.	Sklerodermie.	13./I. 12	1200	1021	12·36	0·378	3·0	0·152	Gemischte Kost.
34	Leo W.	15j.	Urtic. pigment.	30./I. 12	1000	1015	8·120	0·392	4·8	0·560	Gemischte Kost.
35	Eugen B.	25j.	Lichen rubr. plan.	16./I. 12	1200	1020	7·392	0·347	4·7	0·399	Gemischte Kost.
				17./I. 12	2200	1015	16·16	0·569	4·2	0·332	
36	Ernst R.	16j.	Lichen simplex.	16./I. 12	1600	1018	12·72	0·369	2·9	0·344	—
				17./I. 12	1080	1020	10·47	0·340	3·2	0·186	
				18./I. 12	1030	1020	8·37	0·281	3·4	0·189	
37	Frieda M.	30j.	Lupus erythem. Im Gesicht streng symmetrisch, an den Rändern zu stark infiltrierten Plaques sich erhebend, Zentrum deprimiert, mit festhaftenden bräunlichweißen Schüppchen.	16./II. 12	1400	1016	4·04	0·41	10·2	—	Gemischte, besond. Milchkost. Urin enteiweißt mit Essigsäure, darum keine NH_3-N.-Bestimmung.
				19./II. 12	1200	1016	7·20	0·26	3·5	—	
				20./II. 12	1600	1011	7·50	0·42	5·6	—	
38	Franz K.	59j.	Erythrodermie en plaques disséminées Brocq.	18./II. 12	2200	1013	12·32	1·755	14·2	0·40	Gemischte Kost.
				21./II. 12	1960	1018	14·50	0·754	5·2	0·317	

der Remission ohne ersichtliche äußere Ursache, während des Spitalaufenthaltes, eine äußerst akute Exazerbation der ekzematösen Erscheinungen mit starker Exsudation an den Armen auftrat. Von den beiden chronischen Ekzemfällen zeigt der eine (Frieda B.) eine deutliche Erhöhung des Aminosäurenwertes (0·943). Es handelt sich hier um ein seit Jahrzehnten bestehendes, immer wieder exazerbierendes chronisch konstitutionelles Ekzem und zwar ist die Tendenz zu ekzematösen Veränderungen hier exquisit familiär, indem auch die Mutter, eine Schwester und ein Bruder der Patienten vom gleichen Leiden befallen sind. Immerhin möchten wir auf die Erhöhung keinen zu großen Wert legen, da die Patientin zu gleicher Zeit an einem dekompensierten Herzfehler schwer krank darniederlag. Der andere Patient mit chron. Ekzem (Paul W.) zeigt eine kaum nennenswerte Erhöhung des Aminosäurenwertes (0·66).

Von den anderen in der gleichen Gruppe genannten Dermatosen zeigte, wie aus der Tabelle ersichtlich, keine einen irgendwie über die Norm wesentlich gesteigerten Aminosäurenwert. Etwas über der Norm liegende Aminosäuren-Stickstoffzahlen sind bei Dermatitis herpetiform. (0·71), bei Psorospermos. follicular. veget. Darier (0·60) und bei Pityriasis rosea (0·60) gefunden worden, während sie bei einem Falle von Jodexanthem (0·297), bei Sklerodermie (0·378), bei Urticaria pigmentosa (0·392), Lichen ruber planus (0·458), Lichen simplex (0·33) und Lupus erythematodes in durchaus normalen Grenzen sich halten. Ganz nieder ist der Wert bei Hydroa aestival. (0·148).

Einzig in 2 Fällen erwies sich die ausgeschiedene Aminosäurenmenge als eigentlich erhöht: Der erste betrifft eine Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées (Nr. 36, Franz K.), bei welcher die Durchschnittszahl 1·25 *g* beträgt und der zweite einen Fall von chronischer Urtikaria (Nr. 25, Marie Z.), auf den wir zum Schlusse noch etwas näher eintreten wollen.

Es handelt sich um eine bei ihrem ersten Spitaleintritt (1911) 15jährige Patientin, Marie Z., mit stark hereditärer Belastung (u. a. Vater Epileptiker). Ihr Hautleiden, das vor 3 Jahren mit allgemeinem Jucken begonnen, erstreckt sich auf Stirn, Gesicht, Arme und Nates und besteht aus stecknadelkopf- bis linsen- bis erbsengroßen blaßrosa bis entzündlich



roten Knötchen, deren Kuppe blutig zerkratzt ist. Die kleineren sind mehr konisch und scharf begrenzt, die größeren wie Quaddeln mit unregelmäßiger Begrenzung und z. B. am Oberarm so dicht bei einander, daß durch Konfluenz beetartige Gebilde entstehen mit zentral etwas eingesunkener lichenifizierter Haut. Letztere ist im ganzen livid und zeigt nach temporärer lokaler Abheilung des Prozesses (unter Teer-Lassarpaste und Bor-Coldcreme) stets wieder heftigste Exazerbationen besonders auf den unbedeckten Partien der Haut. Die Rezidive und Exazerbationen traten während der über mehrere Jahre sich erstreckenden Beobachtung der Patientin stets schubweise auf, besonders im Frühjahre und Herbst. Unter heftigstem Juckreiz brachen innerhalb weniger Tage über das ganze Gesicht, die Arme und oft auch auf den Nates massenhaft quaddelähnliche Gebilde hervor mit flacher plattenähnlicher Oberfläche, anfangs ziemlich weich, ödematös und wegdrückbar meist auf der Oberfläche durch die Patientin zerkratzt. Gegenüber der gewöhnlichen Urtikaria zeichneten sich diese Effloreszenzen vor allem durch ihre lange Resistenz aus, die sich über Wochen und bisweilen über Monate erstreckten. Mikroskopisch fanden sich in den exzidierten Effloreszenzen die Gefäße in der Kutis (im Papillarkörper und in den tiefen Lagen) stark erweitert und strotzend gefüllt, ebenso die Lymphspalten, ödematöse Durchtränkung des Bindegewebes und eine sich längs den Gefäßen erstreckende (besonders in den alten Effloreszenzen ausgesprochene) Infiltration mit Rundzellen und vereinzelten Mastzellen. Der Fall ist wohl am ehesten dem durch Pick (31) beschriebenen und als Urticaria perstans bezeichneten, allerdings in jeder Beziehung wenig scharf umschriebenen Krankheitstypus anzureihen.

Der Blutbefund der gut genährten Patientin ist folgender:

Hämoglobin 97% (Miescher-Fleischl),

Rote Blutkörperchen 3·9 Millionen,

Weiße " : Polynukleäre neutrophile 72·4%,

Lymphozyten verschiedener Größe 18·4%,

Eosinophile 7·2%,

Übergangszellen und mononukleäre 1·6%,

Mastzellen 0·4%.

Aus dem Blutbefund ergibt sich vor allem eine Erhöhung der eosinophilen Leukozyten.

In diesem Falle von Urticaria perstans nun erhielten wir die höchsten von uns gefundenen Aminosäurenwerte. Sie betragen z. T. das Fünffache der Werte beim Gesunden (im Durchschnitt 1·54 *g* Aminosäurenstickstoff pro Tag, im Maximum 2·263 *g*) und was ganz besonders wichtig erscheint, die hohen Werte fallen hier zusammen mit den oben erwähnten Eruptionen frischer Papeln. Wir möchten deshalb in diesem einen Falle wohl

glauben, daß zwischen der erhöhten Aminosäurenausscheidung und der Dermatose ein kausaler Konnex besteht. An sich hat es ja nichts befremdendes, daß gerade urtikarielle Erscheinungen ausgelöst werden können durch Anhäufung von intermediären Stoffwechselprodukten im Blut. Wir wissen, daß die Urtikaria eine von den regelmäßigsten Krankheitsformen ist, mit der die Haut gegen die Einverleibung körperfremder Substanzen reagiert (Urticaria ex ingestis und Urtikaria nach Injektion artfremden Serums). Wir wissen ferner durch die Untersuchungen von Bruck, daß manche von diesen Urtikariaformen Teilerscheinungen einer sog. Anaphylaxie sind. Nun ist es ja wahrscheinlich, daß der ganze Symptomenkomplex der Anaphylaxie nichts anderes darstellt als eine eigenartige Form der parenteralen Verdauung und dadurch hervorgerufen wird, daß aus dem Antigen (= fremder Eiweißkörper) durch eine fermentartige Einwirkung von Komplement und Antikörper intermediäre, für den anaphylaktischen Organismus giftige Abbauprodukte entstehen. In gleicher Weise könnte man sich vorstellen, daß in der Pathogenese solcher Fälle von chronischer Urtikaria wie des oben beschriebenen, in ähnlicher Weise toxisch wirkende intermediäre Abbauprodukte des eigenen Körper- resp. des Nahrungseiweißes von kausaler Bedeutung wären. Die in unserem Falle gefundenen hohen Aminosäurenwerte würden für eine solche Auffassung sprechen; sie bedürfen aber natürlich der Bestätigung durch die Untersuchung ähnlicher Fälle.

Es wurden zum Vergleich die Harne von 3 nicht fieberhaften Gonorrhoikern untersucht (vgl. Tabelle IV). Wie zu erwarten war, fand sich keine irgendwie nennenswerte Aminosäurenvermehrung.

Wie oben bereits erwähnt wurde, war für die Alten die Annahme, daß verdorbene Säfte die Ursache der Hautkrankheiten seien, deshalb eine so plausible, weil für sie die Haut ein wichtiges Ausscheidungsorgan des Körpers darstellte. Die Exkretion schädlicher Stoffe spielte für das Zustandekommen der Dermatosen dieselbe Rolle, wie sie ihr heute noch in der Pathogenese der Nierenentzündungen zukommt, nur daß an Stelle des Harnes im einen Falle, der Schweiß im anderen

IV. Tabelle. Urethritis gonorrhoica.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Datum	Tages-Menge	Spezif. Gewicht	Total-N (g)	Amino-N (g)	Amino-N. in % v. Tot. N.	NH_3 N.	Bemerkungen
39	Fritz F.	25j.	Urethrit. gon.	2./II. 12	1820	1019	16·95	0·586	3·50	0·509	Gemischte Kost.
				3./II. 12	1950	1017	14·82	0·655	4·42	0·627	
				4./II. 12	2050	1017	13·20	0·502	4·83	0·638	
40	August S.	21j.	Urethrit. gon.	3./II. 12	2780	1012	8·19	0·467	5·7	0·544	Gemischte Kost.
				4./II. 12	3200	1010	15·04	0·270	1·8	0·508	
				5./II. 12	3520	1008	18·72	0·739	3·9	1·063	
41	Georg E.	22j.	Urethrit. gon. Epididymitis.	3./II. 12	3410	1015	22·1	0·787	3·56	1·125	Gemischte Kost.
				4./II. 12	4000	1012	11·20	0·924	8·29	1·20	
				5./II. 12	4110	1013	18·94	0·374	3·0	0·60	

Falle trat. Durch die moderne physiologische Forschung sind bekanntlich die Grundlagen dieser Anschauungen erschüttert worden. Es scheint im Gegenteil festzustehen, daß weder beim gesunden noch beim kranken Menschen der Ausscheidung toxischer, organischer oder anorganischer Stoffe durch die Haut eine irgendwie erhebliche Bedeutung zukommt. Die Bedeutung der Schweißsekretion für den Körperhaushalt ist vielmehr im wesentlichen eine physikalische, der Wärmeregulation dienende, nicht aber eine chemisch-physiologische, entgiftende. Immerhin darf nicht außer acht gelassen werden, daß auch hier die modernen Theorien keineswegs als abschliessende zu gelten haben; die Möglichkeit, daß eben doch, wenigstens unter pathologischen Verhältnissen, hochtoxische Substanzen, wenn auch in geringen, dem Nachweis entgehenden Mengen, durch die Haut ausgeschieden werden, kann einstweilen noch nicht ganz von der Hand gewiesen werden. Die allerneuesten Befunde von Embden und Tachau (32), die im Schweiß von Gesunden ein Abbauprodukt des Eiweißes, das Serin — eine α-Amino-β-oxypropionsäure — gefunden haben, mahnen da zur Vorsicht. Unser jetziger ablehnender Standpunkt ist vielleicht auch da ebensowenig gerechtfertigt, als die übers Ziel hinausschießenden Hypothesen der früheren. Jedenfalls darf man die ganze Frage der Ausscheidung krankhafter Stoffe durch die Haut noch durchaus nicht als im negativen Sinne gelöst betrachten.

Man müßte deshalb, wenn man sich mit der Bedeutung der Eiweißabbauprodukte für die Pathogenese der Dermatosen befaßt, von Rechts wegen nicht nur die Produkte, welche durch den Urin ausgeschieden werden, sondern auch diejenigen, welche eventuell den Weg durch die Haut einschlagen, in Berücksichtigung ziehen. Der Verwirklichung dieses Postulates stehen nun allerdings erhebliche methodische Hindernisse entgegen, weil es schwierig ist, genügend Material zur Aminosäurenbestimmung mittels der Formoltitration aus der Haut zu erhalten. Wir haben es immerhin in einem Falle versucht und zwar so, daß wir die Aminosäuren in dem Inhalte künstlich gesetzter Hautblasen bestimmt haben.

Der Fall, bei welchem wir diese Untersuchung anstellten, betraf einen malignen Pemphigus vulgaris.

Der Patient, ein 42jähriger Italiener, Emilio R., gab an, vor 2 Monaten gleichzeitig mit einem eitrigen Ausschlag an Brust und Rücken an hartnäckiger Heiserkeit und Halsschmerzen erkrankt zu sein, so daß Zuführung fester Nahrung unmöglich wurde und er rapid abmagerte. Die ganze Mundschleimhaut, ebenso die stark geschwellte Zunge, waren bedeckt von zumeist konfluierenden, scharf runden, oberflächlich erodierten, stark sezernierenden, blutigen Effloreszenzen mit eitrigem Untergrund. Der behaarte Kopf zeigte ebenso wie der Stamm, besonders zwischen den Skapulae und den Mammae teils isolierte, zumeist aber konfluierende, flachrunde, linsen- bis 20 Centimesstück große Blasen mit serösem oder eitrigem Inhalt, deren Umgebung völlig reaktionslos war. Dazwischen fanden sich stark braun pigmentierte, etwas eingesunkene, an der Oberfläche mit ganz dünnen braunen Häutchen bedeckte, sich rauh anfühlende Effloreszenzen von etwas papillärem Bau, ebenso an den Oberarmen, schwach auch an den Ober- und Unterschenkeln; Gesicht unverändert, nur stark braun pigmentiert. Eine Blutuntersuchung ergab:

Hämoglobin (Sahli) 70%.
Rote Blutkörperchen 6,640.000.
Weiße Blutkörperchen 10.000,
Polynukleäre 56%,
Lymphozyten 34%,
Eosinophile 9%,
Mononukleäre 1%.

Im Blaseninhalt fanden sich fast ausschließlich eosinophile Zellen.

Es handelte sich um einen ausgeprägten Fall von Pemphigus vulgaris, der trotz aller Therapie in immer stärkeren und ausgebreiteteren Blasenschüben rezidivierte und nach einigen Monaten zu grunde ging.

A priori durfte man ja annehmen, daß in einem solchen Falle am ehesten die spontane Blasenbildung durch in der Haut zirkulierende toxische Stoffe ausgelöst werde. Das Resultat der Untersuchung hat jedoch diese Voraussetzung nicht bestätigt. Der Versuch gestaltete sich in der Weise, daß dem Patienten aus den spontan entstandenen Blasen zirka 20 *ccm* Serum entnommen wurde; gleichzeitig wurden — zur Erlangung von Vergleichswerten — einer gesunden Versuchsperson an den Oberschenkeln 6 Blasenpflaster aufgelegt und nach 24—48 Stunden den künstlichen Hautblasen der Inhalt (ca. 20 *ccm*) mit der Saugspritze entnommen. Nach entsprechender Verdünnung mit destilliertem Wasser wurden beide Portionen auf



ihren Aminosäuren- und Gesamt-Stickstoff-Gehalt (Kjeldahl) verarbeitet und es ergab sich:

Pemphigus: Auf 100 *ccm* Blasenflüssigkeit berechnet 0·125 *g* Amino-N. und 0·754 Ges.-N. = 16·7%.

Normalperson: Auf 100 *ccm* Blasenflüssigkeit berechnet 0·242 *g* Amino-N. und 0·819 Ges.-N. = 29·54%.

Wenn man aus dieser Doppelbestimmung überhaupt einen Schluß ziehen will, so müßte er jedenfalls so lauten, daß im Serum der künstlich gesetzten Hautblasen beim Pemphigus vulgaris nicht mehr Aminosäuren sich nachweisen ließen, als im entsprechenden Blaseninhalt einer gesunden Person.

Das Resultat der vorliegenden Untersuchungen läßt sich zum Schluß wie folgt zusammenfassen:

Die Lehre, daß für die Pathogenese mancher Dermatosen wie Psoriasis, Ekzem etc. etc. Störungen im Stoffwechsel, speziell im Abbau der Eiweißkörper, quantitativer oder qualitativer Art, von großer, ursächlicher Bedeutung seien, hat, gegründet auf alte humoralpathologische Theorien und auf gewisse rein klinische Beobachtungen, in der Dermatologie von jeher eine große, je nach Zeit und Ort wechselnde Rolle gespielt; keine der bisher angewandten Methoden zur Klarstellung dieser Frage entspricht jedoch den Anforderungen der modernen physiologisch-chemischen Forschung.

Es wurde daher in einer Reihe von Fällen (41) und bei verschiedenen Dermatosen: Psoriasis vulgaris, Ichthyosis vulg., Dermatitis herpetiformis, Dermatitis exfoliativa, Psorospermosis follicul. vegetans Darier, Pityriasis rosea, Hydroa aestivalis, Urticaria perstans, Urticaria pigmentosa, Eczema acut. et chron., Jodexanthem, Sklerodermie, Lichen ruber planus, Lichen simplex, Lupus erythematodes, Erythrodermie en plaques disséminées, nach der neuesten und einwandfreien Methode der Formoltitrierung untersucht, ob die Bestandteile, aus welchen sich der Eiweißkomplex hauptsächlich aufbaut und welche für den chemischen Charakter des Eiweißmoleküls am meisten charakteristisch sind, die Aminosäuren, in größerer Menge als normaler Weise in dem Harn ausgeschieden werden, d. h. ob sich tatsächlich auf diese Weise eine Störung im Eiweißabbau, im Sinne einer Hemmung desselben, nachweisen ließe.

Diese Untersuchung hat im wesentlichen zu einem negativen Resultate geführt, indem in keiner der geprüften Dermatosen weder bei Psoriasis, noch Ichthyosis, noch Ekzem etc. etc. eine konstante und daher für die Pathogenese der betreffenden Krankheit zu verwertende Vermehrung der im Harn ausgeschiedenen Aminosäurenmenge sich konstatieren ließ; ebenso erwies sich auch die Menge der in den spontanen Hautblasen eines Pemphigus vulgaris enthaltenen Aminosäuren nicht erhöht.

Dagegen fand sich in einem Falle von chronisch rezidivierender Urtikaria jeweilen parallel mit den neuen Schüben ein ganz auffallend starkes Ansteigen der ausgeschiedenen Aminosäuren, so daß hier eine ursächliche Bedeutung der Aminosäuren — Ausscheidung und damit eine Störung im Eiweißabbau — nicht von der Hand zu weisen ist.

Literatur.

1. Jadassohn. Hautkrankheiten bei Stoffwechselanomalien. Berlin 1905.
2. Bloch, Br. *a*) Beziehungen zwischen Hautkrankheiten und Stoffwechsel. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilk. Bd. II. *b*) Diathesen in der Dermatologie. Ergebn. f. inn. Med. Wiesbaden 1911.
3. Brocq. *a*) Traité de Dermatol. pratique. X. Paris 1907. *b*) Contribution à l'étude de la pathologie des dermatoses. Annales de dermat. et de syphiligr. 10. 1909.
4. Rapin. Des angioneuroses familiales. Revue méd. de la Suisse romande 1907.
5. Gaucher e Desmoulières. Des troubles de la nutrition et de l'élimination urinaire dans le psoriasis. Journal de Physiol. et Pathol. gen. 1904/05.
6. v. Noorden. Handbuch der Stoffwechselpathologie.
7. Tommasoli. L'origine alloxurique de l'éczéma. Annales de Derm. 1900.
8. Duncan Bulkley. *a*) The relations of the urine to diseases of the skin. Arch. of Dermat. 1875. *b*) Ekzem with an analysis of 8000 cases. Arch. of Derm. 1901. *c*) Über Beziehungen von Krankheiten der Haut zu inneren Störungen. Deutsche Übersetzung von K. Ullmann, Wien. 1907. *d*) Imperfect or deficient urinary excretion as observed in

connection with certains diseases of the skin. Transact. Amer. Dermatol. Assoc. 1899.

9. Griffith. Comptes rendues. 113. 116.

10. Brocq. *a*) Traité élémentaire de dermat. prat. etc. *b*) Concéptions générales de dermatoses. 1904. *c*) Contributiōns à l'étude clinique de la pathol. génér. des dermatoses. Les fluxions et les altérnations morbides. Ann. de Derm. 1909. *d*) Brocq et Ayrignac. Résultats de nos recherches sur le chimisme urinaire dans les dermatoses. V. International. Dermat.-Kongreß 1904. *e*) Brocq, Ayrignac et Desgrez. Étude de la nutrition dans les dermatoses. Ann. de Derm. 1905 u. 1996.

11. Bouchard. *a*) Maladies par ralentissements. Paris 1890. *b*) Traité de pathol. génér. T. III. *c*) Leçons sur les autointoxications dans les maladies. Paris 1887.

12. Sörensen. Enzymstudien. Biochem. Zeitschrift. VII.

13. Henriques. Über quantitative Bestimmung der Aminosäuren im Harn. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 60. 1909.

14. Frey u. Gigon. Über quantitative Bestimmung des Aminosäuren-N im Harn mittels Formoltitrierung. Biochem. Zeitschr. 22. 1902.

15. Schiff. Trennung von Amino- und Säurefunktion mittels Formaldehyd. Biochem. Zeitschr. II.

16. Spiro. Zur Methodik der Ammoniak- und Harnstoffbestimmungen im Harn. Beitr. z. chem. Phys. u. Pathol. 1907. 9.

17. Yoshida, T. Über die Formoltitration der Aminosäuren im Harn. Biochem. Zeitschr. 23. 1910.

18. Pfaundler. *a*) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900. 30. *b*) Jahrb. f. Kinderheilkunde. 60. 5.

19. Hadlich und Grosser. Über den Aminosäurengehalt des Kinder- und Säuglingsharnes. Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1911.

20. Finkelstein. Zur diätetischen Behandlung des konstitut. Säuglingsekzems. Mediz. Klinik. 1907.

21. Schlutz. Die Fraktion der Aminosäuren im Säuglingsharn. Jahrb. f. Kinderheilk. 72.

22. Frey, W. Zur Diagnostik der Leberkrankheiten. Zeitschr. für klin. Mediz. 72.

23. Masuda, L. Über die Ausscheidung verfütterter Aminosäuren bei Leber- und Stoffwechselkrankheiten. Biochem. Zeitschr. 1911.

24. Abderhalden und Schittenhelm. Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 49.

25. Falk und Heskey. Über Ammoniak, Aminosäuren etc. im Harn Gravider. Zeitschr. f. klin. Med. 71. 1910.

26. Mohr. Über die Ausscheidung von Aminosäuren im diabet. Harn. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. II.

27. Lipstein, A. Die Ausscheidung der Aminosäureu bei Gicht und Leukämie.

28. Samuely. Stoffwechseluntersuchungen bei experim. Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. 89.

29. Müller, Fr. Über die chem. Vorgänge bei der Lösung der Pneumonie. Verh. d. Naturf.-Ges. Basel 1904.

30. Ignatowsky. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42.

31. v. Pick. Prager Zeitschr. f. Heilkunde. 181.

32. Embden und Tachau. Über das Vorkommen von Serin im menschl. Schweiße. Biochem. Zeitschr. 28. 1910.

Aus der k. k. dermatologischen Universitätsklinik in Prag.
(Vorstand Prof. C. Kreibich.)

Zungenkrebs als Folgezustand bei einem Falle von Epidermolysis bullosa (dystrophische Form).

Von

Dr. **E. Klausner.**

(Hiezu Taf. I.)

Wenn die Einreihung der mit Dystrophien einhergehenden Epidermolysis bullosa trotz der Ähnlichkeit, welche dieselbe in vielen Zügen mit der klassischen Form, wie sie zuerst Goldscheider, Köbner und Valentin beschrieben haben, auf Schwierigkeiten stieß, so lag der Grund darin, daß bisher in Familien, in welchen Fälle von Epidermolysis bullosa hereditaria auftraten, niemals beide Formen, die einfache und die mit dystrophischen Veränderungen einhergehende, zu gleicher Zeit zur Beobachtung kamen. Das war auch die Ursache, daß Rona und Bettmann, welche typische Fälle von Epidermolysis bullosa mit Dystrophien beschrieben haben, eine Identifizierung der beiden Krankheitsbilder, trotz großer klinischer Ähnlichkeit nicht wagten. Und tatsächlich ist es mit Ausnahme einiger Mischformen, bei denen neben ausgesprochenen Dystrophien Blasen der Köbnerischen Form (spurloses Verschwinden der Blasen ohne atrophische Veränderungen) vorkamen, Bettmann, Callomon, noch nicht gelungen, den Nachweis des gleichzeitigen Vorkommens beider Formen von Epidermolysis bullosa in einer von einfacher Epidermolysis bullosa hereditaria befallenen Familie zu erbringen.

Nach dem Gesagten halte ich mich für berechtigt den im folgenden zu beschreibenden Fall als dystrophische Form der



Epidermolysis bullosa anzuführen, der wegen der bisher einzig in der Literatur dastehenden Komplikation, die wohl in ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht werden muß, der Veröffentlichung wert erscheint.

Am 10./X. 1912 wurde die Patientin J. R., 25 Jahre alt, deutscher Abstammung, wegen ihres seit Kindheit bestehenden Hautleidens, vor allem aber wegen der seit kurzer Zeit bestehenden Zungenerkrankung auf die Klinik aufgenommen.

Die zum Teil mit dem Vater der Patientin aufgenommene Anamnese ergab nun folgendes: Am 3. Tage nach der Geburt traten an der Haut der Patientin, zwischen den Fingern und Zehen, in den Achselhöhlen, im Laufe der nächsten Wochen auch an der Haut des Rückens und über den Schlüsselbeinen, an der Haut des Bauches bis in die Genitokruralgegend Blasen von ungefähr Erbsengröße auf, der Inhalt derselben war anfangs wasserklar, trübte sich jedoch nach einiger Zeit, während gleichzeitig die Blasen sich bis zu Kronengröße ausbreiteten. Anfangs heilten die Blasen ohne besondere Veränderungen der Haut ab, in den folgenden Jahren traten an den oben angeführten, von Blaseneruptionen befallenen Stellen der Haut dadurch, daß die meistens mit blutigem Inhalt gefüllten Blasen unter Borkenbildung abheilten, Veränderungen auf, wie sie derzeit die Patientin aufweist. Die Blasen, welche angeblich nach vorausgegangenem Jucken in der Weise auftraten, daß nach Scheuern der juckenden Haut nach wenigen Minuten an dieser Stelle die Blase sich erhob, blieben stets auf die angeführten Hautbezirke lokalisiert, während an anderen Orten der Haut, wie im Gesichte oder an den Extremitäten, niemals Blasen beobachtet wurden. Neben der Haut war gleichzeitig auch die Mund- und Zungenschleimhaut Sitz von Blasen, welche wegen der Beschwerden, welche sie der Patientin beim Essen und Sprechen verursachten, meistens mit einer Nadel aufgestochen wurden und rasch abheilten. An der sonst normal beschaffenen Zunge bestand nach Angabe der Patientin ebenfalls seit frühester Jugend eine Beweglichkeitsanomalie in der Art, daß die Zunge nicht über die Zahnreihe heraus vorgestreckt werden konnte. Einen besonderen Einfluß der Jahreszeit auf die Krankheit konnte die Patientin nicht beobachten; die Blasen traten bis in die letzte Zeit mit 3—4tägigen Pausen kontinuierlich auf. Eine Entstehung von Blasen an anderen als den erwähnten Hautbezirken hat Patientin niemals beobachtet. Die Mißbildung der Finger- und Zehennägel besteht nach der strikten Angabe des Vaters seit der Geburt, ebenso wies Patientin seit frühester Jugend einen auffallend schütteren Wuchs des Kopfhaares auf. Weder an der Kopfhaut noch an der Haut der Finger- und Zehenenden waren jemals Blasen beobachtet worden. Gleichfalls seit der Kindheit besteht eine Verkürzung der linken unteren Extremität, welche den hinkenden Gang der Kranken zur Folge hat. In der Familie der Patientin wurde bisher eine ähnliche Erkrankung nicht beobachtet, eine Angabe, welche vom Vater



der Patientin bestätigt wurde, der infolge des Umstandes, daß fast sämtliche Verwandte in derselben Gegend angesiedelt sind, über die einzelnen Familienmitglieder aus mehreren Generationen genau orientiert ist und ebenfalls angibt, daß innerhalb der zahlreichen Verwandtschaft keine auch nur ähnliche Hauterkrankung bekannt ist.

Seit Mai dieses Jahres trat an der bisher in ihrer Form normal beschaffenen Zunge folgende Veränderung auf. Die Zunge begann nach Angabe der Patientin „anzuschwellen", wodurch die Nahrungsaufnahme sehr erschwert wurde und eine Sprachstörung durch die Motilitätsbehinderung der Zunge auftrat. Die Affektion war gänzlich unschmerzhaft. Gleichzeitig mit der Zungenveränderung traten unter dem Kinne unschmerzhafte, hochgradig vergrößerte Drüsen auf, welche rasch an Größe zunahmen und die Haut der Kinngegend deutlich vorwölbten. Die bisher ziemlich regelmäßigen Menses sistierten und sind seither nicht aufgetreten. Patientin behauptet, daß seit dieser Zeit keine Blasen mehr aufgetreten sind.

Status praesens: Patientin ist ein schwächliches, mageres Individuum, Nervensystem ohne Besonderheiten. Über beiden Lungen verschärftes Atmen mit hörbarem, etwas verschärften Exspirium. Kein florider Lungenprozeß. Herzbefund normal. Linksseitige kongenitale Hüftgelenksluxation. Zu beiden Seiten des Halses im Bereiche der oberen Schlüsselbeingruben zeigt die Haut in zwei fast symmetrischen, etwa handtellergroßen Herden folgende Veränderung. Sie ist entzündlich verändert, bläulichrot verfärbt, mit weißlichen Schuppen und hämorrhagisch tingierten Borken bedeckt, ihre Oberfläche ist gefältelt: die Haut läßt sich von der Unterlage abheben, dabei tritt die Fältelung, welche der Haut eine gewisse Ähnlichkeit mit der Schale eines gebratenen Apfels verleiht, deutlich hervor, und läßt schon für das Gefühl die narbigatrophische Beschaffenheit dieser Hautpartie erkennen. Die bläulichrote Beschaffenheit der Haut ist bedingt durch die zahlreichen fleckenförmigen Teleangiektasien innerhalb der erkrankten Haut. In der Peripherie begrenzt sich die Affektion nicht scharf gegen die übrige Haut, sondern geht in unregelmäßigen Linien in eine zum Teil hyperpigmentierte, bräunlichgelb verfärbte, zum Teil depigmentierte, weißlich glänzende, zigarettenpapierartig gefältelte Haut über, welche vorn über dem Halse schon für das Auge deutlich atrophisch die beiden genannten Herde mit einander verbindet. In der Peripherie des linksseitigen Herdes finden sich einige stecknadelkopfgroße, gelblichweiße, milienartige Knötchen. In geringer Entfernung von dem linksseitigen Herde gegen Rücken und Nacken zu finden sich zwei kleinere Herde von leicht zyanotischroter Färbung, die gleichfalls durch feinste Gefäßerweiterungen hervorgerufen wird. Die Oberfläche dieser beiden Herde ist nur wenig verändert, leicht schuppend, bei Verschiebung der Haut auf der Unterlage tritt auch hier eine zarte Fältelung der Oberfläche auf. Atrophische Veränderungen sind daselbst nicht tastbar. In den Achselhöhlen findet sich rechts die gleiche Hautveränderung, wie an den erstbeschriebenen



Herden, links nur Atrophie der Haut mit Hyper- und Depigmentation. Die Achselhaare sind bis auf spärliche Reste verloren gegangen. Die Bauchhaut in toto zeigt deutlich Atrophie in Form der schon erwähnten zigarettenpapierartigen Fältelung ihrer Oberfläche mit den bekannten Pigmentverschiebungen. Der Nabel ist narbig verstrichen, an seiner Stelle findet sich eine leichte Einsenkung der in ihrem Pigmentgehalte hochgradig veränderten Haut. Am Unterbauch finden sich an dessen seitlichen Partien zwei fast symmetrische bis auf die angrenzenden Partien der Oberschenkel reichende Krankheitsherde. Die Haut daselbst gleichfalls bläulichrot mit Schuppen und hämorrhagischen Borken bedeckt, narbig atrophisch, auch hier einzelne milienartige Gebilde. An der Innenseite des rechten Oberschenkels ziehen fleckenförmige Pigmentationen gegen das Knie zu.

Am Rücken finden sich noch zwei Herde, der eine längs der Rückenwirbelsäule, in der Interskapularfurche, der andere an und zu beiden Seiten der Lendenwirbelsäule, beide von der gleichen Oberflächenbeschaffenheit wie die geschilderten Herde, doch findet hier der Übergang in die Umgebung etwas schärfer statt, indem die entzündliche Affektion ziemlich scharf begrenzt mit einem stellenweise 2 *cm* breiten Pigmentsaum in die stellenweise anscheinend normale, im übrigen aber zartatrophische Haut übergeht. Das Kopfhaar diffus schütter. Die Haut des behaarten Kopfes weißlich glänzend, deutlich depigmentiert, bei Verschiebung auf der Unterlage sich fältelnd. 'Der Follikelapparat zum Teil narbig verstrichen, zum Teil die Follikelmündung mit fettigen zitronengelben Schuppen bedeckt.

Die Nägel der Finger mißgebildet; bis auf die Fingernägel des rechten Goldfingers und des linken kleinen Fingers, welche normale Beschaffenheit zeigen, sind die übrigen Nägel aufgefasert, glanzlos, grünlichgrau mit Andeutung von Onychogryphosis. An den Zehen sind stellenweise die Nägel nur angedeutet, im übrigen zeigen sie gleichfalls Aufsplitterung, sind glanzlos, graugrün verfärbt.

Die übrige Haut des Gesichtes und der Extremitäten scheinbar nicht verändert.

Das Gebiß lückenhaft, die vorhandenen Zähne gesund, nicht kariös. An der Mund- und Wangenschleimhaut keine Blasenabhebungen konstatierbar.

Die Zunge vorgewölbt, kleinhöckrig, mit narbigen Einziehungen, an der Zungenspitze entsprechend den Vorderzähnen des Unterkiefers tiefe Einschnitte in derselben. Blasen sind nicht sichtbar. Die Zunge in toto fühlt sich sehr derb an, nirgends läßt sich auch nur eine Andeutung einer Geschwürsbildung feststellen. Die Motilität der Zunge stark behindert, so daß es der Patientin nicht gelingt, die Zunge über die Zahnreihe vorzustrecken. Die Drüsen unter dem Kinn, besonders an der linken Seite bis taubeneigroß, hart, unschmerzhaft, deutlich einzeln abgrenzbar, ohne periadenitische Veränderungen. Die Haut daselbst



deutlich vorgewölbt. Rechts sind etwa haselnußgroße harte Drüsen bis gegen die obere Schlüsselbeingrube hin tastbar.

Dekursus: Die Untersuchung des Harns ergibt folgenden Befund:

Eiweiß = 0,
Zucker = 0,
Indikan = 0,
Azeton = 0.

Die Untersuchung des Blutes ergibt einen Hämoglobingehalt nach Fleischl von ungefähr 60%.

Zahl der Leukozyten 9.900.

Zahl der Erythrozyten 4,480.000.

Im Blutbild nach Grünwald-May und Kombination mit Giemsa gefärbt, normale Verhältnisse bis auf eine leichte Verschiebung des Verhältnisses zwischen Leuko- und Lymphozyten zu gunsten der ersteren.

Zahlreiche Übergangsformen.

Tuberkulinreaktion nach Pirquet positiv.

Die Wassermannsche Reaktion negativ.

Die auf der chirurgischen Klinik vorgenommene Probeexzision ergibt laut Bericht des pathologisch-anatomischen Institutes ein typisches Plattenepithelkarzinom mit Verhornung.

Gelegentlich der Probeexzision fiel die große Vulnerabilität der Mundschleimhaut auf, indem dort, wo die stumpfen Haken eingesetzt wurden, der Epithelbelag der Schleimhaut sich in Fetzen ablöste. Am nächsten Tage fanden sich an der Wangen- und Lippenschleimhaut zahlreiche bis erbsengroße, nur wenig gespannte Blasen von gelblichweißer Farbe der zum Teil eingerissenen Blasendecke.

Im Verlaufe des mehrwöchentlichen Spitalaufenthaltes traten ganz spärlich hie und da an beiden Herden über den Schlüsselbeingruben Blasen auf, die bis 2 Hellergroß, nur geringen hämorrhagisch tingierten Blaseninhalt aufwiesen, infolgedessen die Blasendecke stellenweise gefältelt dem Blasengrunde anlag. Die Blasen zeigten deutlich das Nikolskische Phänomen, indem besonders nach Injektion von Flüssigkeit (physiol. Kochsalzlösung) in die Blase, die Blase zu praller Füllung gebracht, bei Steigerung des Druckes durch weitere Flüssigkeitszufuhr die Epidermis, ohne daß die Blasendecke einreißt, eine Strecke weit abgehoben werden konnte und die Blase bis aufs doppelte und dreifache vergrößert werden konnte. An den anderen Krankheitsherden wurden bisher niemals Blasen beobachtet, ebensowenig an anderen Stellen der Haut. Die Untersuchung des Blaseninhalts bei ganz frischen Blasen ergab einen Befund, den Kreibich und ich bei andern juckenden Blasenaffektionen erhoben haben, indem ich auch hier zahlreiche basophile Zellen (Mastzellen) neben eosinophilen Leukozyten fand. Der Inhalt älterer Blasen bestand fast ausschließlich aus neutrophilen Leukozyten.

Das Phänomen durch Reiben an der erkrankten oder gesunden Haut Blasen zu erzeugen, gelang mir nicht, dagegen trat an der Haut des oben beschriebenen Herdes, der bis auf die leichte Rötung ziemlich

normale Beschaffenheit der Hautoberfläche zeigte, nach mehrstündiger Fixation eines mehrere Zentimeter langen harten Schlauches mittels Heftpflaster, entsprechend der Länge des Schlauches, eine leichte Abhebung der Epidermis auf, welche sich am nächsten Tage als eine streifenförmige, schmutzigbraune, genau der Form des aufgelegten Gummischlauches entsprechende, leicht gefältelte Ablösung der Epidermis repräsentierte.

Ich glaube also nach dem Gesagten den beschriebenen Fall unter das Krankheitsbild der dystrophischen Form der Epidermolysis bullosa einreihen zu dürfen, wenn auch nicht alle klinischen Symptome in typischer Weise vorhanden waren. Was die fehlende Heredität betrifft, so sind ja sichere Fälle der dystrophischen Form ohne nachgewiesener Vererblichkeit in der Literatur sattsam bekannt. Die Prädilektionsstellen, als welche besonders Hände, Füße, Ellbogen und Knie angegeben wurden, waren bei unserem Falle frei von Krankheitsveränderungen. Was die Möglichkeit betrifft, auf äußere mechanische Insulte hin Blasen zu erzeugen, so gelang das Phänomen wohl an der Mundschleimhaut, an der Haut gelang es durch Reiben und Klopfen bisher überhaupt nicht Blasen hervorzurufen, dagegen trat nach mehrstündigem Druck auf eine Stelle leicht erkrankter Haut eine deutliche, wenn auch unvollständige Ablösung der Epidermis von den unterliegenden Schichten genau an der Stelle des direkten Druckes auf. Wenn ich jedoch den Fall zusammenfasse, so handelt es sich dabei um eine in den ersten Lebenstagen einsetzende Blasenerkrankung, die stellenweise symmetrisch an bestimmte Bezirke der Haut gebunden, zu einer entzündlichen Atrophie der befallenen Stellen geführt hat einhergehend mit trophischen Störungen in der Nagel- und Haaranlage, und intensives Befallensein der Mund- und Zungenschleimhaut, welche äußerst laedibl auf die zahlreichen Traumen, denen sie fortwährend ausgesetzt ist, mit fast kontinuierlichen Blasenbildung antwortete und im Laufe der Jahre keine besondere Veränderung aufwies, bis vor kurzem ziemlich rasch die Zunge in toto unter dem klinischen Bilde des szirrhösen Krebses verändert wurde, welcher schon heute unoperabel, das Leben der Patientin durch die Ernährungserschwerung und beginnende Kochexie gefährdet und die Prognosis quoad vitam als sehr ungünstig zu stellen zwingt. Die Häufigkeit des



Zungenkarzinoms beim weiblichen Geschlechte ist an und für sich sehr gering, so fand v. Bergmann unter 1000 Fällen von Karzinom nur 3 Zungenkrebse bei Weibern, Steiner fand unter 100 Zungenkarzinomen das weibliche Geschlecht zu 16·45% beteiligt. Ehrlich veröffentlicht aus der Klinik Eiselsberg 417 Fälle von Karzinom, das Zungenkarzinom fast nur beim männlichen Geschlechte im 7. Dezennium vertreten.

Um so auffallender ist die Tatsache des Auftretens eines rasch wachsenden, mit Drüsenmetastasen einhergehenden Zungenkarzinoms bei der kaum 25jährigen Patientin, und es erhebt sich nun die Frage, ob sich diese schwere Komplikation in Zusammenhang mit dem Grundleiden bringen läßt.

Wir wissen, daß bis zum heutigen Tage die Epidermolysis bullosa sowohl die einfache als auch die dystrophischen Form in ihrer Ätiologie noch nicht vollkommen geklärt ist.

Valentin hielt ursprünglich die Erkrankung für eine Angioneurose, vergleichbar dem Ödema Quincke. Auch Linser, der Epidermolysis bullosa kombiniert mit Morbus Raynaud beobachtet hat, denkt an einen Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder im Sinne einer Angioneurose. Erwähnenswert ist die Beobachtung Arnings, der Epidermolysis bullosa in Begleitung von Erythromelie der Füße und Hände beobachtet hat. Wenn wir uns jene Hypothesen vergegenwärtigen, welche eine hereditäre Schwäche der Wand gewisser Kapillargefäße in ursächlichen Zusammenhang mit der Epidermolysis bringen, so gehören hierher die Annahme einer Dysplasia vasorum von Blumer und Klebs, einer angeborenen Empfindlichkeit der Hautgefäße Eliot, gesteigerten Empfindlichkeit der Gefäße Luithlen und Török. Eine mangelnde Festigkeit zwischen Epidermis und Korium wird von Köbner, Bukowsky, Hallopeau und Sée als ätiologisches Moment bei der Epidermolysis bullosa erwähnt. Ganz vereinzelt steht die Hypothese Colombinis, daß die Epidermolysis in die Krankheitsgruppe der Toxidermien zu rechnen sei.

Wenn Darier die Epidermolysis als eine „Malformation congenital“ bezeichnet, so entspricht diese Anschauung der jüngst geäußerten Ansicht Bettmanns, der die dystrophische Form der Epidermolysis bullosa als einen kombinierten Typus

einer angeborenen Dyskeratose bezeichnet, bei dem die Blasenbildung nicht die entscheidende und das gesamte Bild erklärende Erscheinung bedeutet, sondern sich mit anderen gleichwertigen Symptomen assoziiert. Es ist notwendig, die Gleichwertigkeit der einzelnen dystrophischen Symptome besonders zu betonen, um damit anzudeuten, daß die trophischen Störungen der Haare und Nägel nicht vielleicht sekundär durch Blasenbildung an diesen Stellen verursacht worden sind, sondern als gleichfalls primäre Symptome der Dystrophie anzusehen sind, sowie auch in unserem Falle die trophischen Störungen von frühester Kindheit an ohne vorhergehende Blasenbildung an den betreffenden Stellen bestanden, wie auch späterhin niemals Blasen an den betreffenden Regionen beobachtet wurden.

Wenn ich die interessante Beobachtung Bettmanns, der in einer von Epidermolysis bullosa befallenen Familie eine dem Xeroderma pigmentosum sehr nahestehende Erkrankung bei der Mutter beobachten konnte, in Betracht ziehe, und die Hypothese Malinowskis anführe, der seinen Fall von Epidermolysis bullosa in Analogie mit dem Krankheitsbilde der Hydroa vacciniformis bringt, so soll damit angedeutet werden, daß diese beiden Autoren der Ansicht sind, daß es sich bei der Epidermolysis bullosa ebenfalls um eine angeborene Überempfindlichkeit der Haut, hier nicht gegen photochemische Schädigungen, sondern vor allem gegen mechanische Traumen handelt. In diesem Sinne schließe ich mich ebenfalls der Ansicht dieser Autoren an.

Was nun die übrigen dystrophischen Veränderungen der Haare und Nägel betrifft, so sind sie den Veränderungen an der Haut als völlig gleichwertig zu stellen, und ich erkläre mir diese trophischen Störungen ebenfalls durch die kongenitalen Störungen des äußeren Integuments, indem ich dieselben der „Malformation congenital" Dariers an die Seite stelle.

Diese angeborene Überempfindlichkeit und Störung in der Anlage der Haut, beziehungsweise des Epithels, die in anderen Fällen von Epidermolysis bullosa zu Schleimhautverdickungen (Adrian) oder zu Leukoplakie (Bettmann) geführt hat, möchte ich in meinem Falle für die Entstehung des Zungenkarzinoms verantwortlich machen.

Die Erklärung der Abbildung auf Taf. I ist dem Texte zu entnehmen.



Aus der k. k. deutschen dermatologischen Klinik in Prag.
(Vorstand Prof. C. Kreibich.)

Zur Kenntnis der Myome der Kutis und der Subkutis.

Von

Dr. **Paul Sobotka,**
Assistenten der Klinik.

I. Zur Diagnostik der multiplen Kutismyome.

Die multiplen Myome der Kutis besitzen ein besonders bezeichnendes Symptom in den typischen Schmerzanfällen, die namentlich durch kühle Außentemperatur ausgelöst werden; in den gar nicht seltenen Fällen indes, in denen dieses zudem nur subjektive Symptom fehlt, kann die Erkennung des Zustandes schwierig sein und weitere diagnostische Hilfen sehr erwünscht machen. Von diesem Standpunkt aus möchte ich an der Hand eines Falles, des zweiten überhaupt an unserer Klinik beobachteten, die diagnostische Verwertbarkeit eines bereits bei früherer Gelegenheit gewürdigten Symptomes noch schärfer herausheben und die damals ausgesprochene Auffassung seines Wesens überprüfen, dann aber auch über ein bisher nicht beschriebenes Zeichen der Myomatosis cutis neu berichten.

T. A., 35jährige Schneidersfrau aus Gablonz, tschechischer Nationalität.

Anamnese: Mit 16 Jahren Geschwülstchen am Rücken zuerst bemerkt. Seitdem typischer Verlauf mit Vergrößerung der Anzahl der Herde und Zunahme der Beschwerden (Kälte!); jetzt 4—5 mal täglich heftige Schmerzanfälle.

Status praesens (29./IX. 1908): Mittelgroße, ziemlich zart gebaute Frau. Haar blond, Regenbogenhäute braun. Haut seborrhoisch, am Rücken Akne und einige kleine Knötchen, die wohl als be-



ginnende seborrhoische Warzen anzusehen sind. Am oberen Teile der linken Rückenhälfte liegt seitlich der Wirbelsäule eine Gruppe von Geschwülstchen. Sie bildet einen breiten Streifen, der von der Gegend der Wirbelsäule schräg nach außen und unten zieht, oben abgerundet, unten aber durch eine horizontale Linie abgeschnitten ist, sich also in lateraler Richtung scharf zuspitzt. Die größte Länge der gesamten Gruppe beträgt nicht ganz 10 *cm*, ihre Breite, horizontal gemessen, 7 *cm*. Sie erreicht mit ihrem oberen Ende die Höhe des 3. Brustwirbeldornes und nähert sich der Mittellinie des Rückens bis auf einen Querfinger. Sie setzt sich aus ungefähr 30 sehr verschieden großen Knoten zusammen. Der ansehnlichste von diesen ist annähernd kreisrund, hat den Umfang eines Zweihellerstückes und überragt kugelmützenförmig die Haut um fast $^1/_2$ *cm*. Auch von den weniger großen und weniger hohen Geschwülstchen ist eine Anzahl rund, während die meisten von ihnen und ganz besonders die kleineren länglich, selbst spindelig geformt sind; sie erreichen eine Länge bis zu fast 1 *cm* und eine Breite bis zu 4 *mm*. Unter den kleineren Herdchen sind solche, welche sich fast gar nicht über die Haut erheben, unsicher begrenzt und daher auch schwer erkennbar sind. Die länglichen Erhabenheiten nun sind ohne Ausnahme in eine bestimmte Richtung eingestellt und zwar verlaufen ihre Längsachsen ziemlich steil von innen oben nach außen unten. Eine wirkliche Aneinanderreihung auch nur zweier Knötchen nach Art einer Perlenschnur kommt nicht vor. Von den kleinsten Knötchen hat eine ganze Anzahl follikulären Sitz. Die Farbe der Erhabenheiten ist ein helles, jedoch nicht an allen Herdchen gleich helles livides Rot. Die Geschwülste fühlen sich derb an, die größte auffallend elastisch, fast wie ein Atherom. Sie lassen sich mit der Haut über der Unterlage verschieben. Der große Tumor ist stark druckempfindlich, die kleineren sind es in kaum nennenswertem Grade.

Aus therapeutischen Gründen und zugleich zum Zwecke histologischer Untersuchung wurde ein spindelförmiges Hautstück, das den großen Knoten und noch einige der kleinsten Herde enthielt, herausgeschnitten. Als die Patientin nach vier Tagen zum Verbandwechsel erschien, berichtete sie, die Schmerzanfälle hätten seit der Operation vollkommen aufgehört.

Von den Tumoren zeichnete sich der große schon makroskopisch auf [dem Durchschnitte durch die scharfe Absetzung des krankhaften Gewebes gegen das Bindegewebe der Umgebung aus; er ließ sich aus seinem Lager förmlich herausschälen. Die mikroskopische Untersuchung ergab auf den ersten Blick den Befund kutaner reiner Myome. An den kleineren Geschwülstchen war mühelos die Abstammung von den Arrectores pilorum nachzuweisen.



Bemerkenswerte Besonderheiten gegenüber anderen Fällen von Arrektorenmyomen bot das histologische Bild nicht.

Die Diagnose war bereits klinisch auf Myome der Haut gestellt worden; neben dem Gesamtbilde hatte schon vor der Aufnahme der Anamnese das Symptom der eigenartigen Anordnung der Geschwülstchen den richtigen Weg gewiesen.

Einer Anordnung nach bestimmten Richtungen wird in der Schilderung von multiplen Kutismyomen wiederholt Erwähnung getan; von den Beschreibern fassen nach ihren Befunden die einen diese Richtungen als diejenigen der Haarströme, die anderen als diejenigen der Hautspaltbarkeit auf. In einer ausführlichen Arbeit über Myome[1]) konnte ich die bisher gelegentlich gemachten Beobachtungen über diesen Gegenstand zusammenfassen und auf die diagnostische Bedeutung des Symptomes hinweisen; dabei versuchte ich es auch wahrscheinlich zu machen, daß es ausnahmslos die Spaltbarkeitsrichtungen der Haut sind, mit welchen in den überhaupt in Frage kommenden Fällen die Lagerung der Muskelgeschwülstchen zusammenfällt. Von den seitdem veröffentlichten Arbeiten über multiple Kutismyome berichtet diejenige Kretzmers[2]) über einen Mann, bei welchem in einem etwa 2—3 *cm* breiten Streifen, der entlang der 8. Rippe von der Wirbelsäule bis zur hinteren Axillarlinie hinabzog, in eben dieser Richtung eine große Anzahl länglicher Geschwülstchen angeordnet war; die Übereinstimmung mit den Spaltbarkeitslinien und nicht mit dem Zuge des Haarstromes war dadurch erwiesen, daß schon von der Wirbelsäule an die Richtung nach außen unten eingehalten war, nicht aber — wie in der Voigtschen Darstellung der Haarströme — erst ein von der Medianlinie aufsteigendes Stück eingeschaltet war. Um ein regelmäßig vorkommendes Symptom, welches jedesmal gefunden werden muß, wenn nur erst einmal die Aufmerksamkeit darauf hin-

---

[1]) Sobotka, P. Klinische, histologische und vergleichende Beiträge zur Kenntnis der Kutismyome. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 1908. Bd. LXXXIX.

[2]) Kretzmer, E. Ein Beitrag zur Kenntnis der multiplen Dermatomyome (Kutismyome). Archiv f. Derm. u. Syph. 1911. Bd. CVII. p. 379.

gelenkt worden ist, handelt es sich indessen doch nicht; denn wie vorher schon Wolters und auch Brölemann, so gibt neuerdings Fritz,[1]) der über zwei Beobachtungen von multiplen reinen Hautmyomen verfügt, ausdrücklich an, er habe eine charakteristische Anordnung vermißt. Über die Fälle von Bogoljubow,[2]) Roth[3]) und Mac Leod[4]) liegen mir leider nur so kurze Referate vor, daß ich sie hier nicht zu verwerten vermag.[5])

Nicht konstant also, aber in einer immer wachsenden Zahl von Fällen beobachtet und, wie bei unserer Patientin,

---

[1]) Fritz, W. Zwei Fälle von multiplen Kutismyomen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1910. Bd. XCIX. pag. 45.

[2]) Bogoljubow, W. Zahlreiche Myome der Haut. Chirurgia 1907. Heft 1, pag. 3. Ref.: Dermat. Jahresbericht. 2. u. 3. Jahrgang. Über die Jahre 1906 und 1907.

[3]) Roth, A. Leiomyoma multiplex dorsi esete. (Ein Fall von Leiomyoma multiplex dorsi.) Dermatologisch.-urolog. Sektion d. Budapester kgl. Ärztevereines 1908. 24. Februar. Ref.: Dermat. Jahresbericht. 4. Jahrgang. Über das Jahr 1908.

[4]) Mac Leod, J. M. H. Multiple leiomyomata of the skin. Royal soc. of med. Dermatol. Sektion. 20./II. 1908. The British Journal of Dermat. 1908. Vol. 20. Nr. 3. pag. 84.

[5]) Einzelmyome kommen für die im Texte erörterte Frage natürlich nicht in Betracht; doch seien zur Vervollständigung der Literaturübersicht meiner ersten Arbeit auch die seit ihrem Abschlusse veröffentlichten Mitteilungen über Fälle dieser Art hier eingefügt: Jesionek und A. Werner: Naevus myomatosus. Histopathologie eines solitären Myoms der Haut. Arch. f. Derm. und Syph. 1907. Bd. LXXXVIII. pag. 223. — Kopylow, N. Ein Myom der Haut mit Übergang in ein Sarkom. Russki Wratsch 1908. pag. 1910. Ref.: Dermat. Jahresbericht. 4 Jahrgang. Über das Jahr 1908. — Dagonet, J. Über die Entstehung der Hautmyome. Festschrift für H. Chiari 1908. — Moberg, L. Fall af solitärt hudmyom. Sv. läkaresällsk. forh. 1908. pag. 282. Ref.: Dermat. Jahresbericht. 4. Jahrgang. Über das Jahr 1908. — Moberg, L. Ein Fall von solitärem Dermatomyom. Dermat. Studien. Bd. XXI. Unna-Festschrift. 2. Teil. 1910. pag. 138. (Mit dem vorigen wohl identisch.) — Hayn, F. Zur Kenntnis des destruierenden Myoms der Haut. Archiv für Derm. u. Syph. 1910. Bd. CV. pag. 210. — Trappe, M. (Über geschwulstartige Fehlbildungen von Niere, Milz, Haut und Darm. III. Hamartoma vasculosum cutis. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. Bd. I. 1. Heft) und Baumgarten, G. (Beitrag zum Naevus fibrosebaceus (Adenoma sebaceum). Dermatologische Zeitschrift 1911. Ergänzungsheft. pag. 128) haben in naevusartigen Gebilden Vermehrung der glatten Muskelbündel gefunden.



praktisch bewährt, kann das Symptom der Anordnung nach gewissen Linien neben dem nicht häufigeren der typischen Schmerzanfälle wohl als einer der am besten verwertbaren Behelfe für die Diagnose des seltenen Leidens bezeichnet werden. Von Wichtigkeit ist dabei, daß — vielleicht mit Ausnahme einzelner systematisierter Naevi im gewöhnlichen Sinne des Wortes, bei denen aber die Einzeleffloreszenz denn doch ein ganz anderes Aussehen darzubieten pflegt — ähnliche Anordnungsverhältnisse nicht vorzukommen scheinen. Die klinische Brauchbarkeit des Symptoms wird aber erhöht, wenn endgültig festgestellt werden kann, welchem natürlichen Liniensystem die Züge der Myome eigentlich folgen. In meiner ersten Arbeit kam ich zu der Auffassung, daß es sich immer um die Spaltbarkeitsrichtung handle. Im Falle Kretzmers konnte über das gleiche Verhalten kein Zweifel bestehen; auch in meinem neuen Falle nun, der mit dem eben genannten die allergrößte Ähnlichkeit besitzt, entsprach der gleichmäßig schräge, etwas steile Verlauf der Geschwulstachsen von der Wirbelsäule ab nach außen und unten durchaus nicht der Richtung der Haarströme (beurteilt besonders nach der Arbeit von Okamura), die von der Mittellinie zunächst aufsteigen, aber ganz und gar den Spaltbarkeitsrichtungen der Haut. Man wird heute kaum mehr fehlgehen, wenn man für alle das Symptom überhaupt darbietenden Fälle die Regel ausspricht: die Anordnungsrichtung der Myome fällt zusammen mit der Spaltbarkeitsrichtung der Haut.

Nun bot aber mein Fall ein weiteres Symptom dar, dessen ich noch nicht Erwähnung getan habe, das aber um so interessanter ist, als es mit dem Wesen der Erkrankung zusammenhängt. Es war dies die in meinem ersten Myomfalle vergebens gesuchte Reaktion der Geschwülstchen auf Reize, welche physiologischer Weise die glatte Muskulatur beeinflussen. Erscheinungen, die der Kontraktilität des Gewebes entsprechen, sind meines Wissens bisher nur zweimal gesehen worden: in dem Falle von Challard, in welchem an einem Myom des Labium majus, das die Größe eines kleinen Eies hatte, langsame wurmförmige Zusammenziehungen beobachtet wurden; und in demjenigen von Arnozan und Vaillard, in welchem die von

dem Schmerzanfalle betroffenen Hautmyome im Beginne des Anfalles abblaßten und nach seiner Beendigung sich wieder röteten. Auf anderer Grundlage beruhen die in unserem Falle gemachten Beobachtungen. Streicht man bei einem gesunden Menschen mit der flachen Hand über ein Gebiet der Rumpfhaut hinweg, so tritt sehr häufig an dieser Stelle Gänsehaut auf; reibt man kräftig die seitliche Halsgegend oder die Nackengegend einer Seite, so stellt sich Gänsehaut oft an der ganzen Körperhälfte ein.[1]) Energisch durchgeführte örtliche Reizung lieferte nun bei meiner Patientin kein ganz sicheres Ergebnis; wohl aber zeigten sich bei mechanischer Reizung vom „Nackenfeld" her in einer Reihe von Versuchen in dem erkrankten Gebiete ganz bezeichnende Veränderungen. Normale Gänsehaut entstand dabei im allgemeinen nicht; aber der gesamte Bezirk wurde reicher an flachen Wülstchen und Runzeln, unebener, und zahlreiche scheinbar normale Follikel erhoben sich als Hügelchen, deren Umfang viel größer und viel weniger umschrieben war als derjenige gewöhnlicher Gänsehautknötchen. Schmerzen bestanden dabei nicht. Eingehendere Untersuchungen, unter anderem solche mit Hilfe der weit wirksameren faradischen Reizung konnten an der nicht sehr willigen und nur ambulant behandelten Patientin leider nicht vorgenommen werden. Grundsätzlich aber hat sich, da kein anderes Gewebe als das Muskelgewebe in der beschriebenen Art auf Reize antworten kann, der physiologische Versuch diagnostisch verwertbar erwiesen. Wahrscheinlich gestattet ein positiver Ausfall sogar geradezu die Diagnose „Myom der Arrektoren", wie wohl es ja nicht undenkbar ist, daß auch die Gefäßmuskulatur vom Nackenfelde aus beeinflußt werden kann.[2])

[1]) Sobotka, P. Zur Physiologie der pilomotorischen und der ihnen verwandten Erscheinungen beim Menschen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1910. Bd. CV. p. 10 und 17. Durch eine liebenswürdige Zuschrift von Herrn Professor L. Jacquet bin ich in die angenehme Lage versetzt, eine in der eben angeführten Arbeit (pag. 17) gemachte Bemerkung dahin ergänzen zu können, daß tatsächlich Jacquet schon in einer älteren Abhandlung (Nature et trâitement de la pelade, Ann. de Derm. et de Syphiligr. 1900, p. 943) Gänsehautbildung verschiedenen Ausmaßes als ihm wohlbekannte Reaktion auf verschieden starkes Kneifen des oberen Trapeziusrandes auch beim gesunden Menschen beschreibt.

[2]) Sieh hiezu die oben angeführte Arbeit „Zur Physiologie usw." pag. 66. Anm. 2.

Es ist kürzlich von Kretzmer darauf aufmerksam gemacht worden, daß für die Diagnose der Hautmyome vielleicht auch eine von ihm und schon von früheren Untersuchern (Marschalkó, Sobotka, Fritz) beobachtete Besonderheit, betreffend die Auslösung der Schmerzempfindung, verwertbar sei. Die Geschwülstchen können nämlich gegen Seitendruck noch sehr empfindlich sein, wenn Druck senkrecht auf ihre Oberfläche keine besonders unangenehme Empfindung hervorruft. Wie in meinem ersten Falle, so fand sich auch in meinem zweiten dieses Verhalten vor.

Zum Verlaufe des Falles und zur Behandlung schmerzhafter multipler Myome sei schließlich noch bemerkt, daß nach einer schriftlichen Mitteilung der Kranken seit der Herausnahme der größten Geschwulst, d. h. seit 4 Jahren, die schweren Schmerzanfälle sich nicht mehr wiederholt haben.

II. Angiomyofibroma subcutaneum.

Die Teilnahme von organischem Muskelgewebe an Geschwulstbildungen des Hypoderms scheint nicht ganz selten vorzukommen;[1] insbesonders in Angiomen findet sich zuweilen die Muskulatur über die Norm hinaus entwickelt. Zu den größten Ausnahmen dagegen gehören die Fälle, in denen Unterhauttumoren rundweg als Myome angesprochen werden müssen, sei es, daß die Muskelwucherung das Bild ausschließlich beherrscht, sei es, daß sie ihm wenigstens vorwiegend ihr Gepräge verleiht. Auch in diesen Beobachtungen indessen wurde, soweit meine Kenntnis der Literatur reicht, als Ausgangspunkt der Vermehrung der kontraktilen Substanz regelmäßig die Muskularis der Gefäßwände erkannt, sofern eine Analyse überhaupt gelang.[2] Die Beteiligung zumal von Muskulatur,

[1]) Literatur, soweit hier nicht angeführt, sieh in meiner oben angeführten Arbeit pag. 8, bzw. im Literaturverzeichnis. Dort unerwähnt geblieben ist ein Fall von Langenbeck und Billroth (E. Fock, Deutsche Klinik 1855, Nr. 1), auf den sich R. Virchow (Die krankhaften Geschwülste, III. Bd., 1. Hälfte, pag. 239) bezieht, und ein Fall von Angiomyoma subcutaneum dorsi, welchen E. Ziegler (Lehrbuch der allgem. path. Anatomie und Pathogenese, 11. Aufl. 1905. pag. 433, Fig. 280) ohne weitere Angaben abbildet.

[2]) In die Betrachtung nicht einbezogen sind dabei die Myome der tiefen Muskellage des männlichen und weiblichen äußeren Genitales und

die der Kutis zuzurechnen ist und zwar von Arrektoren an der Bildung subkutaner Myome,[3]) die zunächst auch etwas fremdartig erscheinen will, ist zwar in dem Falle von Key vermutet worden, aber gerade in diesem Falle, in dem es sich nach den mir vorliegenden Referaten um ein hypodermales Myom der Volarfläche des Mittelfingergrundgelenkes handelte, als äußerst unwahrscheinlich anzusehen.

Gegenüber diesen bis jetzt vorliegenden histologischen Befunden bietet ein Fall, der vor kurzem an unserer Klinik beobachtet wurde, manches Bemerkenswerte dar.

P. A., 18jähr. Mädchen, tschechischer Nationalität, aus Duschnik. Die Eltern bringen das Kind mit der Klage, daß drei Herde an der linken Wade, welche seit frühester Jugend bestehen, in der letzten Zeit schmerzhaft geworden seien. Die Frage nach der Vergrößerung der erkrankten Stellen im Laufe der Zeit wird mit unsicheren Angaben beantwortet.

Status praesens: Kräftiges, sehr gut genährtes Kind von blondem Typus. Allgemeine Decke ohne Besonderheiten. An der linken Wade, etwa in der Mitte der Länge des Unterschenkels, sind drei Stellen bei besonders aufmerksamer Betrachtung an ihrer nur ganz leichten bläulichroten Färbung als abnormal zu erkennen. Sie sind rundlich, unscharf begrenzt, ihr Durchmesser beträgt 1—2 *cm*. Zwei von ihnen liegen in gleicher Höhe, die eine links, die andere rechts von der Mittellinie, 3 bis 4 Querfinger von einander entfernt; die dritte, kleinste, liegt um etwa ebensoviel weiter distal und ungefähr in der Mittellinie. Abtastung der kranken Stellen verursacht der Patientin erhebliche Schmerzen. Dem lateralen, größten Herde liegt eine den tiefen Gewebsschichten angehörige derbe Resistenz zu grunde, die in der Querrichtung des Beines etwa 1 *cm* mißt, in der Längsrichtung zumal bei der Empfindlichkeit der Kranken sich schwer abgrenzen läßt, aber auf etwa 2 *cm* zu schätzen ist. Entsprechend dem medialen Herde ist in der Tiefe ein ungefähr erbsengroßes derbes Knötchen zu fühlen, ein noch kleineres an der dritten veränderten Stelle. Die Haut ist über diesen tiefen Herden nicht vollkommen verschieblich; über der Unterlage scheint der größte Knoten nicht vollständig frei beweglich zu sein. Bei ganz leichter Abtastung erhält man neben allen drei Herden die deutliche Empfindung einer größeren Weichheit des Gewebes und zwar wohl seiner oberen Schichten.

---

der Brustwarzengegend, die man ja, vielleicht nicht mit voller Berechtigung, seit jeher in eine eigene Gruppe zusammengefaßt hat.

[3]) Abgesehen selbstverständlich von denjenigen Fällen, in denen ein Koriummyom noch einzelne Faserzüge in die alleroberstеn Schichten des Fettgewebes hineinsandte, wie nicht ausschließlich aber besonders bei destruierendem Myom (Hayn).



Da eine sichere klinische Diagnose nicht möglich schien — Erythema induratum Bazin war weniger nach dem klinischen Befunde als nach den bestimmten Angaben der Anamnese sicher auszuschließen — blieb die Entscheidung der histologischen Untersuchung überlassen. Es wurde zuerst der mittelgroße, mediale Knoten herausgeschnitten und zur Stellung der Diagnose verwendet. Bei der hierauf vorgenommenen Operation des größten, lateralen Herdes ergab sich folgender Befund: Als an der Stelle der deutlichsten Resistenz die Haut und besonders die Unterhaut in ihrem oberen Teile zur Vermeidung von Rezidiven in ziemlich großem Umfange umschnitten worden war, zeigte es sich, daß, mit dem oberflächlichen und mittleren Hypoderm fest verwachsen, der Hauptanteil des Tumors als dicker derber Strang distalwärts in der Achsenrichtung des Unterschenkels hinzog, wobei er sich immer tiefer in das Gewebe des überaus massigen Panniculus adiposus einsenkte. Er war etwa 1 *cm* breit, flachrundlich im Querschnitt, rötlich, vom Aussehen einer großen Vene. Seine epidermiswärts gekehrte Oberfläche war fast ganz glatt und hing mit dem Fettgewebe, unter das sie tauchte, überhaupt nicht zusammen, so daß man zwischen den Strang und das darüber liegende Fettgewebe eine Sonde etwa 2 *cm* weit einschieben konnte. Am Ende dieser Strecke war der Strang aber mit dem Fettgewebe verwachsen, an seinen Seitenkanten von ihm nicht scharf trennbar, mit seiner Unterfläche haftete er in seinem distalen Anteile fest an der Unterlage, die nach ihrer Lage, ihrer im Gegensatz zu dem Rot des Stranges weißlichen Farbe und der fibrösen Beschaffenheit des Gewebes als verdickte Faszie angesehen werden mußte. Von diesem festgelöteten Anteile des Tumors ging auch noch lateral-proximalwärts eine flache Abzweigung von der Breite der Hauptmasse des Fremdgewebes fast 2 *cm* weit ab, kaum mit dem Fettgewebe, um so fester aber mit der derben fibrösen Unterlage verwachsen.

Die histologische Untersuchung erstreckte sich nicht nur auf die eigentlichen Krankheitsherde (auf die beiden größeren von ihnen), sondern auch auf klinisch normale Haut und Unterhaut aus der Umgebung des einen von ihnen; das Material war, wie oben erwähnt, dadurch gewonnen worden, daß der laterale (größte) Herd in Form einer verhältnismäßig langen Spindel umschnitten worden war.

1. Auch in dem klinisch noch gesunden Gewebe ergeben sich bereits beträchtliche Veränderungen. Von der Kutis ziehen Bindegewebssepten von weit größerer als der normalen Stärke in die Tiefe, senden einander wieder Querbänder zu und bilden dadurch im oberen Hypoderm eine Anzahl von großen Fettgewebsinseln, in welchen auch Haarbalgfundi und Schweißdrüsenknäuel eingeschlossen liegen; nach abwärts treten sie in eine horizontale Platte aus losem Bindegewebe ein, welche viel breiter ist, als die normalerweise in der mittleren Subkutis



vorhandene Bindegewebslage. In dieser Platte und in den ihr nahen, tieferen Teilen der Bindegewebsstränge liegen diejenigen Elemente, welche das pathologische im Präparate ausmachen, nämlich sehr zahlreiche, ungemein weite Höhlräume, die durch ihr Endothel und zum Teile auch durch ihre Wandbeschaffenheit und ihren Inhalt sofort ihre Zugehörigkeit zum Gefäßsysteme erweisen; wo das Endothel fehlt, wie das (als Kunstprodukt?) hie und da vorkommt, ist doch die Gefäßnatur durch die völlige Übereinstimmung mit den endothelumschlossenen Räumen außer Zweifel gesetzt. Neben normal gebauten, zum Teil aber doch auffallend großen Venen, die in größerer Zahl vorhanden sind als in einem nicht pathologischen Vergleichspräparat, und neben strotzend mit Blut gefüllten Kapillaren findet man zweierlei Gebilde, deren Masse diejenigen normaler Gefäße derselben Gegend oft um ein vielfaches übertreffen: solche mit muskelfreier und solche mit muskelhaltiger Wand. An den ersteren, rundlichen oder unregelmäßig geformten Gebilden ist außer dem Endothel und einem feinen Saume elastischen Gewebes nur dort, wo sie nicht an Bindegewebe, sondern an Fettgewebe grenzen, eine dünne bindegewebige eigene Begrenzungszone zu erkennen. Sie sind leer oder enthalten geronnene homogene Massen oder auch Erythrozyten und in beiden Fällen etwa auch noch kernhaltige Elemente der Lymphe. Die Gefäße der zweiten Art, meist mit langgestrecktem Querschnitt in die Richtung der Bindegewebsfasern ihrer Umgebung gelagert, in anderen Fällen aber von ganz unregelmäßiger Form ihres Lumens, stehen durch ihre meist kräftige Tunica muscularis und durch den gelegentlichen Gehalt an gelapptkernigen Blutzellen den Venen sehr nahe. Sie unterscheiden sich aber von normalen Venen durch eine Reihe von Merkmalen: Ihr Querschnitt übertrifft denjenigen der venösen Gefäße oft weit an Größe — die Längsachse des größten mißt etwa 5 *mm* — wechselt aber, in der Schnittreihe verfolgt, seine Maße auffallend rasch; die Muskulatur ist an einzelnen der Gefäße ganz besonders mächtig, an manchen der allergrößten auffallend schwach; ihre Bündel sind wohl zuweilen recht regelmäßig angeordnet, meist aber wenigstens zum Teile in abnorme Richtung gelegt oder auch ganz durcheinander geworfen und strahlen gelegentlich auch von der Gefäßwand in das Bindegewebe der Umgebung hinein, um dort etwa umzubiegen und noch eine kurze Strecke in der Richtung der kollagenen Fasern weiterzulaufen. Bindegewebszüge und elastische Fasern drängen sich in der Gefäßwand zwischen die einzelnen Muskelbündelchen oder lagern sich in breiter Masse zwischen sie und das Endothel; die Muskulatur umschließt auch in sehr vielen Fällen nicht den ganzen Hohlraum, sondern nur einen kleineren oder größeren Teil von ihm oder ist wenigstens an verschiedenen Stellen von ganz ungleicher Mächtigkeit; die Adventitia erweist sich, wenn sie sich von dem umgebenden Bindegewebsstroma überhaupt abhebt, als viel lockerer gewebt und viel breiter als diejenige der normalen Venen derselben Gegend; die Anordnung der elastischen Fasern bindet sich an keinerlei Regel. Sehr häufig drängen sich an ein größeres Lumen andere heran; die Zwischen-



wände verschmälern sich, verlieren ihre Muskulatur, dehiszieren vollständig; so kommt ein Teil der Befunde von ungleicher Stärke des Muskellagers in der Wand eines und desselben Gefäßes zustande, so entstehen Durchbrüche zwischen verschiedenen Gefäßräumen, Ausbuchtungen und Gestaltveränderungen der größeren Lumina, lauter Verhältnisse, an denen gewiß auch die nicht zahlreich vorhandenen und nirgends sehr mächtigen, aber doch nach Millimetern messenden kavernösen Bildungen teilnehmen. Gerade diese kavernösen Räume besitzen oft als etwas paradoxen Inhalt reichliche Erythrozyten mit reichlichen Lymphozyten, während irgend eine normale, nur etwas ausgedehnte Blutkapillare unmittelbar daneben zwischen ihren roten Blutkörperchen gelapptkernige weiße führt.

Eine einzige große Arterie durchzieht das Präparat; sie ist an einer Stelle ihrer Wand in allen Schnitten auffallend schmal und arm an Muskulatur.

Sprossung neuer Gefäße wurde an keiner Stelle vorgefunden.

Im tiefen Bindegewebe, das die veränderten Gefäße enthält, liegt in der Richtung der kollagenen Fasern stellenweise auch eine große Anzahl von feinen Bündelchen glatter Muskulatur, von denen nur einzelne sicher von Gefäßen abgeleitet werden können. Beziehungen zu anderer Muskulatur lassen sich wohl nicht feststellen, doch ergibt die Untersuchung der Arrectores pilorum, daß zwar die meisten von ihnen normal sind, mehrere aber von ihrem Ansatze an den Haarbalg weiter absteigen und als kräftige geschlossene Muskelbündel in den oberen Hypodermaschichten einen fremdartigen Bestandteil darstellen.

Das Fettgewebe, welches die Gefäß- und Bindegewebsbalken umschließt, enthält nur eine Anzahl etwas erweiterter Blutkapillaren. Auch im Derma sind manche Blutkapillaren, worunter gerade einige ganz oberflächliche, strotzend gestaut und gedehnt; von den muskelführenden Gefäßen dagegen ist nicht ein einziges auch nur im geringsten verändert. Die Epidermis mit ihren epithelialen Anhangsgebilden weist keine Besonderheit auf, nur sind einige der Schweißdrüsenschläuche trotz normalen Ausführungsgängen bedeutend weiter als gewöhnlich.

Zellen vom Charakter der lymphoiden bilden in Kutis und Subkutis geringfügige Infiltrate; Mastzellen in großer Zahl sind über das ganze Präparat ausgestreut.

2. Der laterale (größte) Herd. An dem bis in die tieferen Unterhautschichten hinabreichenden Schnitt (das strangartige Gebilde war bei der Operation vorsichtsweise unterbunden und durchschnitten worden und mußte getrennt untersucht werden) sieht man schon mit freiem Auge das Fettgewebe ersetzt durch eine dichte Gewebsmasse, die mit der Kutis ein ganzes zu bilden scheint. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt diesen Eindruck; nur liegen unterhalb des Koriums zwischen breiten absteigenden Bindegewebspfeilern auch hier große Fettgewebsinseln von gleichem Verhalten wie in dem vorbeschriebenen Präparate eingeschlossen. Von hier nach abwärts vollzieht sich der Über-



gang in ein buntes Wirrsal von Faserbündeln, die zum Teile aus Kollagen, zum anderen Teile aber aus typischer glatter Muskulatur bestehen und zwischen welche sich zahlreiche kleinere und größere, vielgestaltige Hohlräume drängen.

Gegen das Fettgewebe ist diese Tumormasse in ihren oberen Anteilen seitlich gut abgesetzt durch Bindegewebe, das normale Dichtigkeit besitzt und keineswegs eine Kapsel bildet; in der Tiefe jedoch, wo sich die Geschwulst verschmälert und an dem strangartigen Gebilde, das bis an die Unterfläche der Subkutis hinabtaucht, bildet eine Zone, die vollkommen die Beschaffenheit des pathologischen Gewebes im erstbeschriebenen Präparat hat, eine ganz unscharfe Grenze.

Die Hohlräume, die, in der Regel mehr oder weniger vollständig mit Endothel ausgekleidet, den Tumor durchsetzen, sind sehr verschieden groß, auch in ihren kleineren Formen meist größer als irgend ein normales Gefäß dieser Gegend. Sie sind rundlich oder bilden lange Spalten, die sich in verwickelter Weise mit einander verbinden, an anderen Stellen riesige bizarre Formen, oft vielfältig verzweigt, zuweilen von unvollständigen Scheidewänden durchzogen oder von strotzend gefüllten Wandkapillaren umgrenzt oder endlich ausgesprochen kavernös gestaltet. In den Fällen, in denen ein Lumen durch die Serie verfolgt werden konnte, war ein Zusammenhang mit normalen Gefäßen nicht nachzuweisen. Dicht von Muskulatur und Bindegewebe umschlossen, besitzen die Räume keinen bestimmten Bau ihrer Wandung; zuweilen sitzt das Endothel unmittelbar der Muskulatur auf, häufiger findet sich zwischen beiden eine zarte Elastika und eine manchmal nur äußerst feine, zuweilen breitere Lage von Bindegewebe.

Die Muskulatur abnormaler Bildung liegt zur Gänze in der Subkutis. Nach den Randteilen zu werden ihre Züge spärlich, aber auch im Innern des Herdes ist sie recht ungleichmäßig verteilt. Die Zwischenräume zwischen ihren Bündeln sind von Bindegewebe ausgefüllt, dessen Gesamtmenge in dem Herde derjenigen der Muskulatur die Wage halten mag. Im strangartigen tiefen Anteile überwiegt die Menge des Bindegewebes. Die Muskelbündel sind von ganz verschiedener Stärke; stellenweise lösen sie sich im Bindegewebe vollständig in feine Fäden auf. Sie kreuzen einander nach allen Richtungen. Sehr oft übrigens schmiegen sie sich in ihrer Verlaufsrichtung vollkommen der Form eines großen oder kleinen Lumens an; dabei schlingt sich freilich gelegentlich auch ein Bündel von einem Hohlraume zum nächsten hinüber. Anders verhält sich die Muskulatur nur in den obersten Gegenden der Subkutis. Hier ziehen Muskelbündel ausgesprochen horizontal dahin; sie sind schmal und durch noch schmälere bindegewebige Zwischenlagen von einander geschieden, aber die Breite der ganzen Schichte bleibt in manchen Schnitten nicht hinter derjenigen der gesamten Kutis zurück. Von dieser oberflächenparallelen Muskelplatte zweigt dann an einer Stelle des Präparates ein breiter Strom untereinander gleich gerichteter Fasern in die Tiefe ab, um sich im mittleren oder unteren Teile des Herdes im Ge-



wirre der regellos gelagerten Muskelbalken und der Hohlräume zu verlieren. Im tiefsten strangartigen Anteile des Tumors wird die im ganzen nicht reichlich vorhandene Muskulatur in breiteren Zügen von einer und derselben Richtung beherrscht; hier sind auch Fettgewebsinseln, aber keine großen Lumina eingelagert. Innerhalb des Tumors ist die einzelne Faser vollkommen von der Beschaffenheit einer typischen glatten Muskelfaser; nur ein paar kürzeren und dickeren Kernen kann man an einzelnen Stellen begegnen. Elastisches Gewebe ist der Muskulatur ganz ungleich reichlich zugeteilt; im zwischengelagerten Bindegewebe verhält es sich etwa wie in normaler Kutis.

Wo sich in dem Gedränge von Muskulatur und Bindegewebe Gefäßwandungen für die Betrachtung überhaupt herauslösen lassen, da bleibt über den Zusammenhang von Gefäß- und Myommuskulatur kein Zweifel. Aber eine große Anzahl von Bündeln hat anderen Ursprung: dieses Myom der Unterhaut stammt zu beträchtlichem Teile von den Arrectores pilorum ab. Einige der Haarbalgmuskeln zwar sind von ganz normalem Verhalten; andere aber, außerordentlich kräftig entwickelt, steigen nach dem Anschlusse an ihren Follikel mit starkem Querschnitte in die Tiefe; sie sind es, wie sich aufs deutlichste verfolgen läßt, die das oberflächliche breite horizontale Muskelbündel und dessen Abzweigung in die untere Subkutis aus sich hervorgehen lassen. In der eigentlichen Haut sind diese Arrektoren wohl verdickt, aber sie bleiben ihrem ganzen Aussehen nach immer Arrektoren und nur an einer Stelle konnte schon in der Kutis die normwidrige Abspaltung eines kurzen Bündels gefunden werden. Im übrigen gehört die gesamte Wucherung der Arrektoren der Unterhaut an; die tumorartige Ausbreitung, die Auflösung in zahlreiche Einzelbündel, zwischen denen Bindegewebe verläuft, die völlig atypische Richtung wird ihnen erst hier zuteil.

Außerhalb des gut begrenzten Tumors selbst und der ihn zum Teil umkleidenden Zone von lockerem Bindegewebe und großen Gefäßräumen finden sich im Präparate nur sehr geringfügige Veränderungen. Im Fettgewebe auch in gewissem Abstande von der Geschwulst und in der Kutis sind die Kapillaren erweitert. Die Schläuche der Schweißdrüsen sind zum Teile von ganz ungewöhnlich großem Querschnitt, der selbst das sechsfache des Normalen erreichen kann, ohne daß sich in der Beschaffenheit des Ausführungsganges irgend ein Grund für diese Besonderheit finden ließe. Infiltrate gleich denjenigen des erstbeschriebenen Herdes sind auch hier, nur noch etwas ausgeprägter, vorhanden.

8. Der mediale (der Größe nach mittlere) Herd. Ein Zapfen dichten Gewebes ragt eng mit der Kutis verbunden bis etwa in die mittleren Teile des Fettgewebes. Die histologischen Verhältnisse gleichen ganz denjenigen des großen Herdes, nur grenzt sich der Tumor, allenthalben von weiten Gefäßräumen umsäumt, nicht so scharf vom Fettgewebe ab. Auch hier liegt die Gesamtmuskelmasse in der Subkutis. Die charakteristische quere horizontale Muskellage der oberen Subkutis, die



vorhin auf das unzweideutigste von einer Hyperplasie der Arrektorenfasern abgeleitet werden konnte, ist auch hier überaus deutlich entwickelt; auch hier können Bündel von zwei Arrektoren in die Tiefe verfolgt werden, nur sind, weil die angelegte Schnittserie vorzeitig abschließt, die unzweifelhaft vorhandenen Beziehungen der absteigenden und der horizontalen Muskelbündel nicht mit voller Sicherheit aufzuzeigen.

Unter den Befunden, welche die Betrachtung unseres Falles uns ergeben hat, nehmen zwar die geschilderten histologischen das vornehmste Interesse in Anspruch, doch verdient auch im klinischen und grob anatomischen des Falles einiges noch einen kurzen Hinweis, gerade weil sich für die subkutanen Geschwülste mit hauptsächlicher Beteiligung des Muskelgewebes noch kein vollständig umschriebenes Bild feststellen läßt. Die Geschwülste hatten, wiewohl sie von der Subkutis auch die oberflächlichen Lagen mitbetrafen, den Charakter der tiefliegenden Tubercula dolorosa beibehalten und die Haut durchaus nicht emporgewölbt; sie ersetzten das Fettgewebe mehr als sie es verdrängten. In anderen Fällen, z. B. in dem sicher nahestehenden von Key, war eine erhebliche Vorragung über die Hautoberfläche vorhanden. Eigenartig waren an dem einen Gebilde die Form des verzweigten Stranges und der Mangel eines Zusammenhanges mit der Umgebung an einem großen Teile der Oberfläche. Mehrfachheit von Unterhautmyomen ist selten, aber bereits beschrieben (Sehrt) auch bei solchen, bei denen angiomatöse Veränderungen eine Rolle spielen (Migliorini 1904). Das Gefühl der Weichheit, welches sich beim leichten Betasten der unmittelbaren Umgebung der Tumoren ergab, ist durch das Vorhandensein des nachgiebigen Polsters der erweiterten Gefäße wenigstens einigermaßen erklärt.

Das histologische Bild ist dasjenige eines Angiomyofibroms u. zw. eines solchen von mannigfacher Eigenart.

Von den 3 Gewebselementen, welche dem histologischen Befunde ihr Gepräge aufdrücken, den Gefäßen, den Arrektoren und dem Bindegewebe, weisen die Erstgenannten die verwickeltsten Verhältnisse auf. Doch gelingt es, in den Schnittfolgen festzustellen, daß diejenigen Gebilde, die nach ihrer Wandbeschaffenheit und ihrem rein aus Blutelementen bestehenden Inhalte als veränderte Venen angesprochen wurden, tatsächlich den Verlauf und das Aussehen von Gefäßen beibehalten. Von den übrigen Hohlräumen, denjenigen mit Muskelwand und denjenigen ohne solche, bewahrt wenigstens ein Teil, in der Schnittserie verfolgt, zystischen Charakter und auch das verwickelte Spaltensystem im Tumor hat mit dem Typus von Gefäßen im eigentlichen Sinne des Wortes wenig gemein. Der ausschließlich aus Lymphe und ihren zelligen Elementen gebildete Inhalt mancher dieser Lumina und gerade auch wieder



eines Teiles der zu kavernösen Gruppen vereinigten, macht es aber unzweifelhaft, daß auch das Lymphgefäßsystem seinen Anteil an dem Gesamtprozesse hat. Tatsächlich ist ja auch das Vorkommen kräftiger Muskulatur in den Wänden und zwischen den Hohlräumen von Lymphangiomen durchaus nichts unerhörtes[1]) und ein doppelter Ursprung von Gefäßneubildungen, einerseits nämlich aus dem Blutgefäßsystem, andererseits aus dem Lymphgefäßsystem, keineswegs eine Seltenheit. Die Füllung mancher Räume mit einem Gemisch von Erythrozyten und Lymphozyten, also Blutelementen und Lymphelementen, konnte unter diesen Umständen nicht befremden.

Über die Beteiligung des Lymphgefäßsystems, aber auch noch über gewisse andere Verhältnisse gab übrigens noch ein besonderer Vorfall, der sich während der Beobachtung des Falles zutrug, Aufschluß. Nach vorläufiger Entlassung der Patientin stellte sich an der noch nicht völlig verheilten medialen Exzisionsstelle eine Infektion ein, die uns nach einigen Tagen konservativer Behandlung eine breite Spaltung des Gewebes zu erheischen schien. Eiter wurde dabei nicht angetroffen; aber beim Einschneiden einer Stelle mehrere Zentimeter oberhalb der alten Wunde spritzte dem Operateur eine farblose Flüssigkeit in das Gesicht und man sah im Fettgewebe einen erbsengroßen glattwandigen Hohlraum durchtrennt. Es wurde nun dieser Teil des Unterhautgewebes zur histologischen Untersuchung herausgeschnitten; dabei ergab es sich, daß sich das mit der Pinzette emporgehobene Stück schon freiwillig so begrenzt hatte, daß es an seiner Oberfläche eine Anzahl uneröffneter, prall gespannter rundlicher oder länglicher schrotkorngroßer Zysten zeigte, deren weißliche Wand wiederum nur einen hellen, aber durchaus keinen rötlichen Inhalt durchscheinen ließ. Nach Heilung der großen Wunde bot ihre breite Narbe einen sehr eigenartigen Anblick: sie zeigte sich mit linsengroßen und kleineren klaren Blasen, von denen einige geplatzt waren, wie mit Tautropfen bedeckt und befindet sich noch jetzt, nach drei Monaten, in ungefähr dem gleichen Zustande. Ein Teil des ausgelösten Fettgewebsstückes wurde zu histologischen Zwecken verarbeitet. Man sieht in dem ganz ungleichmäßig dicht mit einkernigen Entzündungszellen durchsetzten Fettgewebe außer beginnender Abszeßbildung und Zeichen von Fettgewebswucheratrophie vor allem die Durchschnitte gewaltiger Hohlräume mit Endothelauskleidung, dünner bindegewebiger oder stärkerer muskelhaltiger Wandung und mit Lymphe als Inhalt. Andere Stellen des Schnittes enthalten aber auch ein Netz muskelfreier kavernöser Räume, prall gefüllt mit Erythrozyten, denen entweder Leukozyten oder auch Lymphozyten in überwiegender Zahl beigemengt sind, ferner normale Venen und Arterien und jene oben beschriebenen veränderten venösen Gefäße. Vorzugsweise neben diesen letzteren und wohl sicher mit ihrer Muskelwand verknüpft, liegt freie Muskulatur in größeren Mengen.

Die geschilderten makroskopischen beziehungsweise mikroskopischen Befunde bilden einen genügenden Fingerzeig dafür, daß große Lymphgebiete von der Anomalie betroffen sind und daß tatsächlich auch ein Teil der muskelumsäumten Räume in den anderen Präparaten dem Lymphgefäßsysteme angehört. Sie

---

[1]) Borst, M. a. a. O. pag. 201.

zeigen aber weiter, besonders im Vereine mit den Befunden an den erstgeschilderten Präparaten, daß sich die Abweichungen vom Normalen über viel größere Unterhautbezirke erstrecken als sich klinisch vermuten ließ und daß darin die „Herde“ kaum etwas anderes darstellen als Orte besonderer Ausgiebigkeit dieser Veränderungen, unter welchen anscheinend diejenigen der Arrektoren überhaupt nur hier wirkliche Bedeutung gewinnen. Sie lassen ferner erkennen, daß die Weite und die Wandveränderungen der Gefäße nicht etwa auf Störungen bezogen werden können, welche durch die übermäßige Entwicklung der Muskulatur in den tumorartigen Gebilden verursacht wären; widerspricht doch schon der Befund aller jener Anomalien oberhalb des Sitzes der Geschwülste einer solchen Auffassung. Die Berechtigung, von einem Angiom, nicht etwa von einer bloßen Ektasie der Gefäße zu sprechen, erhellt übrigens, hievon abgesehen, aus der Vermehrung schon der normal beschaffenen Venen und der großen Zahl der Gefäße mit veränderter Muskularis und aus der Anwesenheit typischer kavernöser Netze, die man ja den Angiomen zuzurechnen pflegt. Die Rolle, welche die Dehnung der Gefäßwände für die Gestaltung des Gesamtbildes spielen mag, soll indes dabei nicht verkannt werden. Denn allem Anscheine nach ist in unserem Falle die Widerstandskraft insbesondere der veränderten Venenwandungen herabgesetzt. Im Sinne einer solchen Herabsetzung wirkt offenbar schon von vornherein die regelwidrige Anordnung der Muskulatur und die wohl gleichfalls schon aus einer pathologischen Anlage herstammende Zwischenlagerung von Bindegewebe zwischen die Muskelbündel; hinzu tritt sekundär, den Circulus vitiosus schließend, der Muskelschwund in den dünnen Wänden zwischen sich erweiternden Gefäßräumen.

Erwies sich bisher in allen Fällen von Unterhautmyomen, in denen eine sichere Beurteilung überhaupt möglich war, als Ursprungsstätte der Muskelhyperplasie die Gefäßwand, so tritt in unserem Falle als bisher einzig artiger Befund die Beteiligung der Arrectores pilorum hinzu. Im Falle von Key (Myofibroma angiectaticum subcutaneum digiti III) besitzt, wie schon erwähnt, die Abstammung der Muskulatur von Haarbalgmuskeln wenig Wahrscheinlichkeit. Czerny hat besonders in den Randgegenden seiner Elephantiasis Arabum congenita mit plexiformem Neurom die Arrektoren auffallend hypertrophiert gefunden, lehnt jedoch eine Beziehung der letzteren zum Muskelanteile seines Mischtumors ab. Und gleichfalls nur von fern erinnert an die Verhältnisse unseres Angiomyoms eine an sich sehr merkwürdige, übrigens durch Weber[1]) bestätigte

[1]) Weber, C. O. Über die Beteiligung der Gefäße, besonders der Kapillaren an den Neubildungen. Virchows Arch. 1864. Bd. XXIX. p. 84.

Angabe Virchows,[1]) nach welcher beim Naevus vasculosus seu teleangiectodes auch der Unterhaut konstant in der Haut eine beträchtliche Hypertrophie der Muskulatur vorkomme, welche den Schweißdrüsen naheliegende oder an die Haarbälge befestigte Bündel betreffe. Daß die Haarbalgmuskeln, die man denn doch als einen Bestandteil der Kutis ansehen muß und von denen man ja nicht gar so selten Kutisgeschwülste hat ausgehen sehen, wenigstens im vorliegenden Stadium des Leidens ihre abnorme Fähigkeit zur Tumorbildung im Grunde ausschließlich in der Subkutis betätigen, gehört mit zu den eigenartigsten Zügen des Falles.

Als drittes Element sahen wir das Bindegewebe an der Neubildung teilnehmen. Es ist der Muskulatur ungefähr ebenbürtig entwickelt, verbreitert die Septen, in denen die Gefäße durch das Fettgewebe verlaufen, tritt zwischen den Muskelbündeln der Gefäßwand auf und bildet in noch selbständigerer Weise die Verbindungszone zwischen normaler Haut und veränderter Unterhaut. Seine Ableitung von der freilich zum Teile gelockerten, verbreiterten Adventitia der Gefäße gelingt nicht allgemein, insbesonders nicht für die erwähnte gefäßarme Zwischenzone. Übrigens bildet mächtige Bindegewebsvermehrung beim Lymphangiom keineswegs einen sehr seltenen Befund.[2])

Versucht man nun auf Grund des gewonnenen Überblickes sich über den gegenwärtigen Status hinaus ein Bild von der Entstehung und Weiterentwicklung unseres Angiomyofibroms zu machen, so kann man in Anbetracht seines frühzeitigen Auftretens und in Analogie mit den Anschauungen, die wir über die Genese ähnlicher Gebilde überhaupt besitzen, gewiß nur an angeborene Verhältnisse als Grundlage des jetzt vorliegenden Zustandes denken. Schwieriger ist ein Urteil darüber, ob die Veränderungen noch im Fortschreiten begriffen sind; manches im histologischen Bilde, die Angaben über allmählich zunehmende Schmerzhaftigkeit und wiederum die Analogie mit sehr vielen Myomen der Haut und der Unterhaut lassen das vermuten, aber ein vollgültiger Beweis ist nicht zu liefern und unter allen Umständen könnte es sich, wie die Anamnese lehrt, nur um ein außerordentlich langsames Wachstum handeln.

---

[1]) Virchow, R. Über kavernöse (erektile) Geschwülste und Teleangiektasien. Virchows Archiv. 1854. Bd. VI. pag. 525. — In dem Falle von „Hamartoma vasculosum cutis", welchen M. Trappe beschreibt (Über geschwulstartige Fehlbildungen von Niere, Milz, Haut und Darm. Frankf. Zeitschr. für Path. Bd. I. pag. 109), sind bei einem Angiom der Kutis die Arrektoren „häufig von außerordentlicher Mächtigkeit . . . . und verzweigen sich häufig".

[2]) Borst, M. a. a. O. pag. 197.

Von E. Albrecht sind vor einigen Jahren neue, seitdem allgemeiner angenommene Grundsätze für die Einteilung der Geschwülste vorgeschlagen worden.[1]) Will man im Sinne dieser eine Einordnung der tumorartigen Gebilde unseres Falles in eine größere Gruppe vornehmen, so wird man zwar der Schwierigkeit scharfer Abgrenzungen wieder einmal gewahr; immerhin aber wird man für unser Angiomyofibrom im Systeme wohl einen Platz wählen dürfen, der Albrechts „Hamartomen" weit näher liegt als seinen eigentlichen „Blastomen".

Sehr nahe liegen schließlich Fragen wie die, wodurch eigentlich die gemeinsame Hyperplasie gerade dieser verschiedenen Gewebselemente veranlaßt worden ist, wieso gerade nur die Gefäße der Unterhaut, aber wenigstens vorläufig überhaupt nicht diejenigen der Haut von der Anomalie betroffen worden sind, warum aber wiederum die Arrektoren, ein Kutisbestandteil, mitbeteiligt sind und was die Richtung ihres Wachstums (oder etwa die Ausbreitung ihrer Anlage) gerade in die Tiefen der Subkutis gelenkt hat. Alle diese Fragen müssen unbeantwortet bleiben wie so viele, die in das Gebiet der Geschwulstätiologie eindringen wollen.

Zusammenfassung: Die vorliegende Arbeit berichtet: 1. über einen Fall von multiplen reinen Kutismyomen, der Gelegenheit gab, die diagnostische Bedeutung einer bestimmten Anordnung der Geschwülstchen von neuem und schärfer zu betonen, die Übereinstimmung der Richtlinien dieser Anordnung mit den Spaltrichtungen der Haut auf noch besser gesicherte Grundlage zu stellen und endlich ein neues, übrigens nicht konstantes, „physiologisches" Symptom der Arrektorenmyome, nämlich ihre Reaktion auf die für gewöhnlich Arrektorenkontraktion auslösenden Reize, zu beschreiben; 2. über einen der sehr seltenen Fälle von echt myomatösen Tumoren der Unterhaut, genauer gesagt über einen Fall von Angiomyofibrom, der noch durch folgende Besonderheiten ausgezeichnet war: Strangform und Verästelung des einen der Tumoren; viel diffusere Ausbreitung von weniger weit entwickelten Veränderungen, in deren Gebiete die eigentlichen Geschwülste Orte stärkerer Ausbildung und vielleicht auch einer gewissen spezifischen Gestaltung des krankhaften Prozesses darstellen; die bisher nicht beobachtete Teilnahme von Arrectores pilorum an dem Aufbau subkutaner Muskelgeschwülste; endlich auch das klinisch interessante Empordringen des Lymphangioms der Unterhaut durch die Operationsnarbe bis an die Epidermis.

---

[1]) Albrecht, E. Über physiologische Funktionen von Tumoren. Münch. med. Wochenschr. 1902. pag. 1135. — Über Hamartome. Verhandl. der Dtsch. pathologischen Ges. VII. Tagung. 1904. pag. 153.

Aus dem Krankenhause St. Göran zu Stockholm.

Klinische Beobachtungen über die Prognose der kongenitalen Syphilis.

Von

Dr. med. **Karl Marcus,**
z. Z. Vorstand der II. Abteilung.

Die Frage der Prognose der syphilitischen Krankheit ist eine der schwierigsten, ja vielleicht die allerschwierigste der ganzen Lueslehre. Wenn wir uns auf dem Gebiete der Ätiologie, der Anatomie, der Symptomatologie, der Diagnose und der Therapie bewegen, sind wir ja auf festerem Boden u. zw. großenteils dank den bedeutungsvollen Entdeckungen des letzten Jahrzehntes. Wenn wir aber ein Urteil über die Zukunft eines Luetikers mit frischer Krankheit aussprechen sollen, wenn wir eine Antwort auf seine ängstlichen Fragen zu geben genötigt sind, dann sind wir in einer viel heikleren Lage.

Der Verlauf der Syphilis muß, wie alle anderen Erscheinungen der Natur, gewissen bestimmten Gesetzen folgen, und diese Gesetzmäßigkeit ist uns ja im großen und ganzen wohlbekannt. Wir kennen die Erscheinungen, die in den ersten Jahren der Lues regelmäßig auftreten; wir kennen auch die schweren Schädigungen lebenswichtiger Organe — z. B. Zirkulationsorgane, Rückenmark, Gehirn — welche gewöhnlich einer späteren Periode der syphilitischen Krankheit angehören und welche den Tod des Syphilitikers verursachen können. Aber wir wissen auch, daß wir durch eine geeignete Behandlung mit spezifischen Mitteln diesen Verlauf wesentlich beeinflussen, Rezidive verhindern, ja die Krankheit heilen können.



Sich selbst überlassen kann eine Syphilisinfektion ausnahmsweise heilen, wie die Erfahrung gelehrt hat; aber als Regel schreitet die Krankheit fort, unter leichteren oder schwereren Erscheinungen, diesmal das eine, dasmal das andere Organ angreifend. Glücklicherweise besitzen wir so wirksame spezifische Heilmittel gegen die Syphilis wie gegen keine andere so ernste Krankheit. Die Aussichten eines Syphilitikers, den schweren Folgen seiner Krankheit zu entgehen, d. h. die Prognose, sind also davon abhängig, wie es unserer Therapie gelingt, die Spirochaeten, ehe sie diese gefährlichen Schädlichkeiten bewirkt haben, zu vernichten. Nun wissen wir, daß der Grund zu diesen ernsten Veränderungen wichtiger Organe schon in einem sehr frühen Stadium der Krankheit gelegt werden kann. In einem solchen Falle können wir eine Heilung der Erscheinungen durch später einsetzende Behandlung nicht erwarten. In anderen Fällen wurde eine frühzeitige, kräftige und zielbewußte Therapie nicht durchgeführt, sei es zufolge mangelnder Kenntnisse des Arztes, sei es Schuld des Patienten selbst. Aus diesen beiden Kategorien stammt sicherlich die Mehrzahl der Tabiker und Paralytiker, wie aus den veröffentlichten großen Statistiken hervorgeht. Selbstverständlich sind es auch die Neurologen, welche, da sie lauter solche Fälle sehen, betreffs der Prognose der Syphilis am meisten pessimistisch sind.

Im scharfen Gegensatz hierzu stehen ja die Ansichten der Mehrzahl der Syphilidologen, welche die geheilten Fälle beobachten können. Alfred Fournier z. B., der sicherlich zu denjenigen, die die größte Erfahrung über die Syphilis haben, zu rechnen ist, beantwortet die Frage: „En guérit-on?“ entschieden mit „Ja“, unter gewissen Bedingungen und nicht nur für den Augenblick, sondern auch für die Zukunft; seine Bedingungen sind: Behandlung und Hygiene.

In Konsequenz hiermit hat er auch als erster die kräftige, chronisch-intermittente, präventive Hg-Behandlung eingeführt, die allmählich, von hervorragenden Syphilidologen, wie Neisser, Welander u. a., kräftig empfohlen, allgemeine Ausbreitung gefunden hat. Ob die Salvarsanbehandlung die günstigen Resultate der Hg-Therapie noch verbessern kann, ist



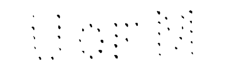
wohl zweifelhaft und jedenfalls nicht in Jahrzehnten zu beurteilen. Für den modernen Syphilidologen gilt es also: jede frische Syphilis so frühzeitig und so kräftig wie möglich während der nächsten Jahre zu behandeln; selbstverständlich muß der Patient auch nach der Beendigung der Kuren unter klinischer und serologischer Kontrolle stehen.

Wie die erworbene Syphilis verhält sich ja auch die angeborene. Die Frucht wird in Utero von, der mütterlichen Krankheit entstammenden, Spirochaeten angesteckt, kann also mit einem frisch angesteckten Syphilitiker gleichgestellt werden. Dieser wird sofort behandelt; jene sollte auch logischerweise die spezifischen Mittel bekommen. Dies läßt sich ja auch durch die Behandlung der graviden Mutter bewerkstelligen; wissen wir ja durch vielfache Untersuchungen, daß sowohl Hg wie Kj und As vom mütterlichen Kreislaufe in den fötalen übergeht. Die segensreichen Resultate dieser „intrauterinen“ Behandlungsmethode werden auch von Fournier, Welander u. a. in mehreren Publikationen nachdrücklich hervorgehoben. Und Welander geht noch einen Schritt weiter, indem er die chronisch-intermittente, präventive Hg-Behandlung auch den Kindern zugängig gemacht hat, durch die Einrichtung des ersten Asyles für kongenitalluetische Kinder, das 1900 in Stockholm eröffnete „Lilla hemmet“.

Jetzt ergibt sich von selbst die Frage: Wie haben sich diese therapeutischen Anschauungen bewährt?

Diese Kinder, welche während der 3—4 ersten Lebensjahre spezifisch behandelt werden, außerordentlich selten ansteckende syphilitische Erscheinungen bekommen, sich körperlich und geistig normal entwickeln, bleiben sie auch gesund? Bekommen sie nicht in der Zukunft die ernsten Schädigungen wichtiger Organe, die wir in dem Begriffe Lues hereditaria tarda zu vereinigen gewöhnt sind? Vielleicht werden sie doch einmal der Gesellschaft zur Last fallen und damit die erheblichen Kosten für solche Asyle, die aufopfernde Pflege, ja den ganzen großen Gedanken zunichte machen?

Endgültig diese Fragen zu beantworten ist ja noch die Zeit zu kurz — die erste Anstalt ist ja nur 12 Jahre alt. Aber



etwas können wir schon sagen, ja vieles und glücklicherweise — Günstiges.

Es sei also das Ziel dieser Arbeit, mit Hilfe des mir zugängigen Materials nachzusehen, wie die Resultate der intrauterinen und fortgesetzten Behandlung der Kinder sich gestaltet haben, mit anderen Worten, ob wir auf Grund der vorliegenden Erfahrungen die Prognose, die ja im allgemeinen als sehr ungünstig angesehen wird, für diese kleinen Patienten besser stellen können, als für jene, die nicht nach den erwähnten Methoden behandelt waren.

Die traurigen Schicksale der ungenügend oder gar nicht behandelten Kinder mit angeborener Lues kennen wir ja leider gut. Edmond Fóurnier, Hochsinger und neuerdings Sprintz haben unter anderen in den letzten Jahren von verschiedenen Gesichtspunkten aus dies Thema behandelt. Da es nicht im Plane dieses Aufsatzes liegt, eine ausführliche Historik zu geben, gestatte ich mir auf eine solche hier zu verzichten und betreffs des Geschichtlichen auf die genannten Autoren hinzuweisen.

Nur einige wichtige Tatsachen erachte ich als ratsam zu erwähnen, um den folgenden Auseinandersetzungen den nötigen Hintergrund zu geben.

Zuerst will ich da in Erinnerung rufen, wie die alte Lehre von der paternen Syphilis, das Colles-Beaumèssche und Profetasche Gesetz, durch die Arbeiten von Oedmannson und vor allem durch Matzenauer in seinen Grundlagen kräftig erschüttert, in den allerletzten Jahren durch die Serodiagnostik und den Nachweis der Spirochaeten im Plazentargewebe (Baisch u. a.) definitiv gestürzt wurde. Für uns gibt es nur eine Form der angeborenen Lues, die materne. Die Frucht wird in Utero oder beim Partus (Rietschel) von der Mutter angesteckt. Eine Infektionskrankheit kann man ja nicht vererben; die Benennung „Erbsyphilis", „hereditäre Syphilis" ist also nicht zutreffend. Daher muß man diese Bezeichnungen vermeiden und lediglich von einer angeborenen, kongenitalen Lues reden (Krefting).

Die unmittelbare Folge einer solchen Anschauung ist, daß ein großer Teil der Umstände, welche bisher in Betracht



gezogen wurden, wegfallen, d. i. alles was den Vater betrifft. Das Alleinbestimmende für einen solchen Versuch muß die mütterliche Krankheit sein, welche aus den Gesichtspunkten des Alters, der Schwere und der durchgemachten Behandlung zu beurteilen ist.

Was das Alter der maternellen Krankheit betrifft, so scheinen die Ansichten hierüber ziemlich einig zu sein. Alle Lehrbücher, die ich kenne, haben dieselbe Darstellung: je älter die Syphilis, desto weniger gefährlich für die Frucht. Sicherlich trifft dies sehr oft zu, aber nicht ausnahmslos, wie ich aus der folgenden Darstellung meiner Beobachtungen feststellen zu können hoffe. Und dies kann nicht verwundern. Aus den neuen wissenschaftlichen Tatsachen geht ja hervor, daß keine kongenitale Syphilis zustande kommen kann, wenn Spirochaeten nicht von der Mutter auf das Kind übergehen. Und diese Mikrorganismen kommen in jedem beliebigen Stadium der Syphilis vor; sie sind in Gummen der verschiedensten Lokalisation nachgewiesen, z. B. bei der Aortitis luetica. Zwar sind sie, wie bekannt, bei älterer Syphilis spärlicher vorhanden, in vereinzelten Herden lokalisiert als bei frischer Krankheit, wo der ganze Organismus vom Virus durchgeseucht sein kann. Die Aussichten für ein Kind, einer intrauterinen Infektion zu entgehen, sind demnach theoretisch größer, je älter die mütterliche Syphilis ist.

Gebärt nun eine Frau mit alter Syphilis ein Kind mit luetischen Symptomen, hat man jetzt eine Richtschnur für die Annahme, daß die Aussichten dieses Falles günstiger sind als wenn die mütterliche Krankheit frisch wäre? Das hängt von der Virulenz der Spirochaeten bei den verschiedenen Stadien der Lues ab. Soviel ist uns bekannt, daß Gummen anstecken können und daß nässende Papeln mit sehr lebenskräftigen Spirochaeten auch Jahrzehnte nach der Infektion entstehen können. Nichts steht daher im Wege, daß auch bei alter Syphilis der Mutter ein kräftiges Virus die Frucht anstecken kann — solche Fälle werde ich unten anführen.

Die Schwere der mütterlichen Krankheit zu beurteilen, ist bei einigen Fällen sehr leicht; wenn ausgebreitete, tiefgreifende oder hartnäckige Erscheinungen vorhanden sind, wenn innere Organe angegriffen sind, wenn im gegebenen Falle die



spezifische Therapie nur wenig oder gar nicht einwirkt — dann liegt ein schwerer Fall vor. Falls dagegen keine äußerlichen oder inneren Erscheinungen zu beobachten sind, stellt sich die Frage schwieriger. Hier könnte die Serodiagnostik uns große Dienste leisten, aber nur in einzelnen Fällen — hartnäckige positive Reaktion, die kräftiger, antiluetischer Behandlung nicht weicht oder konstante negative Reaktion, in beiden Fällen durch Jahre fortgesetzte Beobachtung — haben wir darin eine Stütze zur Beurteilung der Schwere der mütterlichen Syphilis. Warum der eine Fall schwerer verläuft als der andere, ist bisher nicht erklärt; die parasitologische und die serologische Forschung wird uns wohl in der Zukunft die Antwort geben. Vorläufig interessiert uns hier die Frage, ob die Beschaffenheit der mütterlichen Syphilis einen Einfluß auf die des Kindes hat. Bei unseren mangelhaften Kenntnissen der näheren Umstände, welche den Ausgang des Kampfes zwischen den Spirochaeten und dem menschlichen Organismus bestimmen, ist ein theoretisches Räsonnieren fast wertlos. Wenn wir dagegen nachschauen, wie es sich in der Wirklichkeit verhält, werden wir keine Regelmäßigkeit in dieser Hinsicht finden. Eine symptomenfreie Mutter, sogar mit negativer W. R., kann ein schwerkrankes Kind gebären und umgekehrt. Beispiele in beiden Richtungen werden wir unten finden.

Auf festerem Boden befinden wir uns aber, wenn wir den dritten Faktor, der auf die Folgen einer syphilitischen Schwangerschaft einwirken kann, die vor und während der Gravidität gegebene antiluetische Behandlung in Betracht ziehen. Daß eine zielbewußte, kräftige und langwierige Hg-Behandlung einen günstigen Einfluß auf die Syphilis ausübt, ja, in vielen Fällen eine wirkliche Heilung herbeiführen kann, ist nunmehr als ein Faktum anzusehen; ob das Salvarsan bessere Dauerresultate leisten wird, halte ich für mindestens zweifelhaft, wenigstens nur nach Jahrzehnten zu entscheiden. Als ein Kriterium um den Erfolg der Hg-Behandlung zu beurteilen, sind Rezidive und Seroreaktion zu betrachten. Der große Unterschied in diesen Beziehungen zwischen kräftig und schlecht behandelten Individuen ist ja eine anerkannte Tatsache. Tabellen und Diagramme, auf ein großes Material gestützt, welche diese

Verhältnisse scharf beleuchten, habe ich in diesem Archiv (Band CVII, Heft 1—3) veröffentlicht.

Hier wird uns nur interessieren, ob die spezifische Behandlung der Mutter einen Einfluß auf die Lebensaussichten der kranken Kinder ausüben kann. Die meisten Autoren, welche in dieser Beziehung größere Erfahrung besitzen, ziehen einen solchen günstigen Einfluß nicht im Geringsten in Zweifel. (Fournier, Welander, Bering u. a.) Trotzdem gibt es andere, welche in dieser Frage eine ganz andere Erfahrung haben; die Erklärung siehe oben; Ausnahmsfälle gibt es überall. Einige solche traurige Beobachtungen teile ich unten mit; die Mehrzahl meiner Fälle dagegen sprechen glücklicherweise eine ganz andere Sprache.

Um eine möglichst zuverlässige Antwort auf das aufgestellte Problem zu erhalten, wäre es ja absolut ungenügend, die Beobachtung auf den relativ kurzen Aufenthalt im Krankenhause zu beschränken, vielmehr wäre es nötig, die Observation so lange Zeit wie möglich auszudehnen. Eine Gelegenheit hierzu bietet das „Lilla hemmet“; die meisten der kleinen Patienten sind als Neugeborene im Krankenhause St. Göran gepflegt worden; nach dem Entlassen nach dem gewöhnlichen dreijährigen Aufenthalte im Asyl haben sich mehrere von Zeit zu Zeit gezeigt, um untersucht zu werden. Für die freundliche Überlassung dieses Materials spreche ich Herrn Professor Edward Welander meinen tiefsten Dank aus.

Ich habe meine Fälle von Säuglingssyphilis in drei große Gruppen verteilt, nach dem Alter der mütterlichen Syphilis.

I. die Infektion der Mutter erfolgte:
- *a*) nach der Konzeption,
- *b*) gleichzeitig mit derselben und
- *c*) kurz (höchstens einige Monate) vor derselben.

II. Die Infektion der Mutter erfolgte:
- *a*) 1—2 Jahre,
- *b*) 2—3 „
- *c*) 3—4 „



d) höchstens 4 Jahre und

e) mehr als 4 Jahre vor der Geburt des Kindes

III. Die Infektion der Mutter zeitlich unsicher.

Diese Einteilung habe ich aus folgenden Gründen gemacht. Wenn der gravide mütterliche Organismus von Spirochaeten durchseucht ist, müssen die Aussichten der Frucht einer Infektion zu entgehen, viel geringer sein, als wenn sich dieselben nur in vereinzelten Herden vorfinden. — Wenn die Ansteckung der Mutter kurz vor, gleichzeitig mit oder nach der Schwängerung (die allerletzte Zeit der Gravidität ausgenommen) eintraf, folgt fast ausnahmslos eine solche Durchseuchung während des intrauterinen Lebens des Kindes — Gruppe I. Die zweite Gruppe umfaßt ältere Fälle; die Aussichten, daß während der Schwangerschaft eine solche gefährliche Überschwemmung von Spirochaeten eintreten kann, sind bei diesen Fällen viel geringer; selbstverständlich kann so was vorkommen bei Allgemeinrezidiven während der ersten Krankheitsjahre, aber später nicht. In einer dritten Gruppe (III) habe ich diejenigen Fälle zusammengestellt, bei denen die Infektionszeit der Mütter sich nicht feststellen ließ.

Das Material umfaßt alle Patienten des „Lilla hemmet" und die Mehrzahl der kongenitalluetischen Kinder, die im Krankenhause St. Göran seit 1908 (in diesem Jahr ist die Serodiagnostik hier zuerst angewandt worden) aufgenommen sind; nur die spärlichen Fälle, welche zufolge unvollständiger Krankengeschichten mir unbrauchbar schienen, sind ausgeschlossen. Die Krankengeschichten sind nicht in Extenso angeführt, sondern nur die Einzelheiten, welche zur Beurteilung des Falles von Bedeutung sind, werden summarisch mitgeteilt.

Ehe ich zur Besprechung meines eigentlichen Themas übergehe, werde ich 13 Fälle von sog. Lues hereditaria tarda, die während der letzten 4 Jahre im Krankenhause beobachtet wurden, in aller Kürze erwähnen. Sie zeigen alle die diesem Krankheitsbegriffe zugehörigen Veränderungen in wechselnder Ausbreitung; was uns hier interessiert, ist das Alter, bei welchem die jetzt erwähnten Symptome zuerst auftraten. Bering



hat auf Grund seiner Fälle diesen Zeitpunkt durchschnittlich auf das achte Lebensjahr verlegt, Fournier gibt das zwölfte Jahr an und andere Autoren im allgemeinen das achte bis zwölfte Jahr. Für mein Material (Fälle 1—12) wird der Zeitpunkt für das erste Auftreten der betreffenden Erscheinungen auf das zehnte Jahr ungefähr berechnet; wenn nähere Angaben zur Verfügung wären, glaube ich doch, daß ein noch jüngeres Lebensjahr das Resultat gewesen wäre. Da die ältesten Kinder des „Lilla hemmet“ sich jetzt im zwölften bis dreizehnten Lebensjahre befinden, so wäre ja zu erwarten, daß bei einigen von ihnen solche Erscheinugen einer sog. tardiven Syphilis aufgetreten wären, wenn die Behandlung das Auftreten solcher nicht hätte verhindern können.

Der Fall 13 bietet ein ganz besonderes Interesse, weil es sich hier möglicherweise um eine Syphilis der dritten Generation handelt. Um einen solchen Vorgang sicher feststellen zu können, muß man ja die kongenitale Lues des zweiten und dritten Gliedes der Reihe einwandsfrei festgestellt und eine neue Infektion des zweiten Gliedes ausgeschlossen haben. Die ziemlich zahlreich veröffentlichten Fälle erfüllen auch die erste dieser Bedingungen; Großmutter, Mutter und Kind sind z. B. von demselben Syphilidologen beobachtet worden. Die zweite Bedingung dagegen ist schwieriger zu erfüllen; wie die erworbene kann ja die kongenitale Lues spontan oder unter spezifischer Behandlung ausheilen (Reinfektionen, Tierversuche von Neisser u. a.). In solchen Fällen stößt ja eine neue Ansteckung nicht auf das Hindernis, welches ein syphilitischer Organismus derselben bietet; Immunität im strengen bakteriologischen Sinne gibt es ja bei der Syphilis nicht (Neisser).

Laut Krankengeschichte wurde die Großmutter im Sommer 1887 infiziert, bekam nur 4 Hg-Injektionen und gebar im Frühjahr 1888 die Patientin; ob diese etwaige syphilitische Symptome damals hatte, ist nicht festzustellen. Die feinen Narben in den Mundwinkeln, welche ich bei der Untersuchung 24 Jahre später wahrnahm, deuten doch auf vorhergegangene Rhagaden. Die radiären Narben werden ja als das sicherste von allen den



sog. Stigmata angesehen (Hochsinger, Bering u. a.). Auch ein anderer Umstand stärkt die Annahme einer kongenitalen Lues in diesem Falle: Eine im folgenden Jahre geborene Schwester der Patientin starb im zweiten Lebensmonate, nach den Angaben an Bronchitis. Legen wir jetzt die oben erwähnten drei Tatsachen zusammen, die frische Ansteckung der Großmutter $^3/_4$ Jahre vor der Geburt der Patientin, die für Kongenitallues charakteristischen Narben an den Lippensäumen und der frühzeitige Tod der Schwester, so wird es ja nicht nur höchst wahrscheinlich, sondern fast sicher, daß die Patientin mit angeborener Lues behaftet war. Ihr Kind (Fall 99), das ich selbst beobachtet habe, hatte solche Symptome, daß an der kongenitalen Syphilis desselben kein Zweifel sein kann. Somit ist die erste Bedingung, sichere angeborene Lues der zweiten und dritten Generation, in diesem Falle so nahe wie möglich erfüllt.

Die Hg-Behandlung, welche die Großmutter während der Schwangerschaft durchmachte, hat zwar die Frucht nicht vor einer Infektion retten können, aber doch vor schwereren syphilitischen Veränderungen; während der Kinderjahre soll sie nichts spezifisches aufgewiesen haben. Daß sie jedoch nicht von ihrer Krankheit geheilt war, geht unzweideutig aus der Geschichte ihrer Schwangerschaften hervor. Zuerst in ihrem achtzehnten Lebensjahre totgeborene luetische Frucht (nach der in der Städtischen Gebäranstalt zu Stockholm geführten Krankengeschichte); folgendes Jahr wieder eine luetische Fehlgeburt; nächstes Jahr wieder gravid, bekam sie eine Hg-Kur, dank deren wohltuender Wirkung sie ein ausgetragenes symptomfreies Kind gebar. Dieses Kind war vier Jahre alt frei von anderen Erscheinungen als einer Asymmetrie des Kopfes, ein Symptom, welches jedoch von manchen Autoren (z. B. E. Fournier) zu den Stigmata der kongenitalen Lues gerechnet wird, und gab negative W. R. Die nächste Geburt, die des jetzt in Frage kommenden Kindes, wurde wieder luetisch; Patientin hatte seit vier Jahren kein Hg bekommen. Bei der Untersuchung hatte sie positive W. R. — Diese jetzt geschilderten Fakta beweisen wohl, daß sie während der letzten sechs Jahre luetisch gewesen ist. Gegen die Annahme einer



neuen Ansteckung sprechen: erstens, daß sie bei der Untersuchung kein einziges Zeichen einer frischen Infektion hatte und zweitens ihre bestimmte Versicherung, mit keinem anderen Manne als mit dem Ehemanne verkehrt zu haben; dieser verneinte syphilitische Infektion, hatte keine Erscheinungen von Lues und gab negative W. R.

Die zweite Bedingung, eine neue Infektion des zweiten Gliedes ausschließen zu können, scheint mir durch diese jetzt angeführten Verhältnisse so vollständig wie möglich erfüllt zu sein. Der Fall ist demnach, meiner Ansicht nach, als ein Beispiel der kongenitalen Lues der dritten Generation aufzufassen.

Ich gehe jetzt zu den näheren Untersuchungen meines Materials von Säuglingssyphilis über, und werde zuerst nach dem aufgestellten Schema die einzelnen Gruppen und Abteilungen jede für sich besprechen, um nachher mit Hilfe aufgestellter Tabellen das Ganze zu verwerten. Dieser Teil meiner Arbeit umfaßt 114 Fälle.

Weiterhin werden die Schicksale der Patienten des „Lilla hemmet" auf Grund der tabellarischen Übersicht in Betracht kommen und näher beurteilt. Das kleine Asyl hat bis jetzt 70 Kinder beherbergt; ein Mädchen war jedoch in den ersten Lebensmonaten mit Syphilis angesteckt worden und wird demnach, als dem Material dieser Arbeit nicht zugehörig, gar nicht in Betracht gezogen. Die Mehrzahl der Kinder sind als Neugeborene im Krankenhause St. Göran aufgenommen und kommen deswegen auch unter den Fällen der ersten Abteilung vor, was in jeder Krankengeschichte der Kasuistik angegeben ist.

I *a*) Postkonzeptionelle Infektion.

Wie aus der Kasuistik hervorgeht, verfüge ich über 13 Fälle von postkonzeptioneller Infektion. Daß es sich um eine wirkliche Infectio post conceptionem handelt, geht nicht nur aus den anamnestischen Angaben hervor, sondern vielmehr daraus, daß alle 13 Mütter bei der Geburt des Kindes



solche Symptome (Sklerose oder Sklerosenreste, noch kein Leukoderma), welche jünger als die Schwängerung sein müßten, aufgewiesen haben. Die jüngste Ansteckung war 2 Monate, die älteste 8 Monate vor dem Partus.

6 Patientinnen (Fälle 14—19) hatten keine Behandlung erhalten: von deren Kindern hatten 5 bei der Geburt Erscheinungen aufzuweisen. Unter „Erscheinungen" oder „Symptome" verstehe ich hier sowie unten nicht nur klinische, äußere oder innere syphilitische Veränderungen, sondern auch positive Wassermannsche Reaktion (W. R.), gleichzeitig mit oder kurz nach der Geburt. — Nur ein Kind (Fall 19) zeigte sich völlig symptomfrei und hatte bei drei aufeinander folgenden Untersuchungen vollständig negative W. R., starb aber 4 Monate alt an Pneumonie.

2 Mütter waren mit Salvarsan behandelt; die eine (Fall 20) hatte eine Injektion, die zweite (Fall 21) 3 Injektionen à 0·4 bekommen: beide Kinder zeigten unzweideutige luetische Symptome, das zweite zwar negative Reaktion, ging aber 14 Tage alt durch Verblutung vom Nabel zu grunde.

5 Mütter waren mit Hg behandelt; zwei Kinder hatten syphilitische Erscheinungen; die Behandlung war in dem einen Falle (Nr. 22) Hg-Säckchen à 7 *g* ung. Hydrargyri 19 Tage, also ungenügend, im zweiten Falle (Nr. 23) waren 10 Injektionen von Merkuriolöl à 0·067 *g* Hg gegeben. — Der Kürze wegen werden im folgenden Hg-Säckchen = Hg S., Merkuriolölinjektionen = Mk und Einspritzungen vom Salicylas hydrargyricus = Sal. Hg gezeichnet.

Die 3 übrigen Mütter, welche symptomfreie Kinder gebaren, hatten Hg à 6 *g* 40 Tage, Fall 24, do. + 4 Sal. Hg, Fall 25, und do. + 6 Sal. Hg, Fall 26, erhalten.

Die Aussichten für die Frucht, einer Ansteckung zu entgehen, scheinen also bei postkonzeptioneller Infektion der Mutter, auch wenn diese erst im 7. Graviditätsmonat erfolgte, sehr gering zu sein. Auch wenn eine spezifische Behandlung durchgeführt wird, sind die Resultate für das Kind nicht so günstig wie bei älterer Krankheit der Mütter, wie unten gezeigt werden soll. Und das ist ja nicht zu verwundern.



Erstens erfolgt bei der postkonzeptionellen Infektion die erste Überschwemmung des mütterlichen Organismus mit Spirochaeten fast sicher vor dem Partus, und daraus folgt selbstverständlich, daß die Wahrscheinlichkeit für die Frucht einer Ansteckung zu entgehen, sehr gering sein muß. Zweitens kann die spezifische Behandlung zufolge der auf einige Monate beschränkten Zeit keine Dauerwirkung, eventuell eine vollständige Abtötung der Spirochaeten, wie wir mit der durch Jahre fortgesetzten chronisch-intermittenten, präventiven Hg-Behandlung beabsichtigen, mitführen. Daß die Therapie auch bei den betreffenden Umständen doch für das Kind von großem Nutzen sein kann, zeigen doch die drei obenerwähnten Kinder (Fälle 24—26), welche symptomfrei zur Welt kamen.

I *b*)

Infektion ungefähr gleichzeitig mit der Konzeption.

Erfolgte die Schwängerung der Frau ungefähr gleichzeitig mit der Ansteckung, liegen die Verhältnisse ungefähr wie oben gesagt wurde. Die Infektionsmöglichkeit für die Frucht muß in Anbetracht, daß der allgemeine Ausbruch der mütterlichen Syphilis während der Schwangerschaft erfolgen muß, überaus groß sein. Es geschieht auch unter diesen Umständen, wo die Mehrzahl der Früchte schon in einem frühen Stadium des intrauterinen Lebens durch das syphilitische Virus getötet werden, daß die meisten Aborte zustande kommen. Ich habe während des Jahres 1911 166 Sera von Müttern, welche in der geburtshilfl. Klinik zu Stockholm Fehlgeburten oder Frühgeburten gebaren, nach Wassermann untersucht; 29 von ihnen (17·2%) gaben positive W. R.; 21 waren im zweiten bis siebenten Graviditätsmonat, die übrigen im achten und neunten. 21 Mütter waren klinisch symptomfrei, acht hatten Erscheinungen; alle diese gehörten der ersten Sekundärperiode. Zwei Früchte hatten syphilitische Ausschläge, acht waren mazeriert.

Wenn die Früchte aber lebensfähig geboren werden und keine Behandlung während der Schwangerschaft dazwischen kommt, wäre es ja zu vermuten, daß kein einziges einer Infektion ent-



gehen sollte. Von den hierher gehörigen 7 Fällen ist nur ein Kind (Fall Nr. 27) frei von Erscheinungen geboren worden. In diesem Falle erfolgte jedoch die Geburt einen Monat zu früh, das Kind war sehr schwächlich und starb nach einem Jahre an Pneumonie; bei 6 während dieses Jahres vorgenommenen Untersuchungen war die Seroreaktion immer vollständig negativ; das Kind hatte jedoch während derselben Zeit 4 Hg-Kuren à 40 Tagen durchgemacht, laut den Grundsätzen, welchen wir nach Welander folgen, jedes auch symptomfreie Kind einer syphilitischen Mutter als syphilitisch zu betrachten und mithin spezifisch zu behandeln. Wir wissen ja jetzt sicher, daß die Hg-Therapie eine positive Reaktion in den meisten Fällen zum Schwinden bringen kann. (Siehe z. B. die oben zitierte Arbeit vom Verfasser.) Wäre in diesem Falle das spezifische Mittel nicht verabreicht worden, wäre es ja möglich, ja, wahrscheinlich, daß klinische Erscheinungen oder eine positive W. R. aufgetreten wären.

Als eine Regel muß man jedoch glauben, daß kein Kind unter den gegebenen Umständen einer Ansteckung entgehen kann, ja, à priori wäre zu vermuten, daß die kongenitale Syphilis in diesen Fällen besonders schwer verlaufen sollte, wenn man bedenkt, daß die Frucht monatelang der unmittelbaren Einwirkung der mütterlichen Krankheit ausgesetzt ist, ohne jegliche spezifische Behandlung. Die sechs Kinder, welche dieser Gruppe gehören (Fälle Nr. 28—33), haben alle zwar Erscheinungen gehabt, aber nicht besonders schwere; 2 (Fälle 28—29) sind in den ersten Lebensmonaten an akuten Infektionskrankheiten gestorben, 3 sind im „Lilla Hemmet" aufgenommen worden (Fälle 30—32). Die zwei ersten haben sich tadellos entwickelt, der dritte (L. H. 65) ist jetzt nur $^3/_4$ Jahre alt und hat noch positive W. R. Die Anzahl diesbezüglicher Fälle ist ja zu klein, um ein Urteil über die Prognose aussprechen zu können.

Wurden die Mütter aber während der Schwangerschaft spezifisch behandelt, wie gestalteten sich dann die Verhältnisse? 8 von den 13 Kindern wurden frei von allen Erscheinungen geboren; 2, deren Mütter nur schwach behandelt

waren (Fälle 34—35), hatten zwar bei der Geburt ein nur geringes Gewicht, aber entwickelten sich als Pfleglinge des „Lilla Hemmet“ unter den wohltuenden Einwirkungen des Quecksilbers sehr gut. Die 5 Kinder dagegen, welche manifest syphilitisch geboren waren, boten folgende Verhältnisse, welche von Interesse sein können, dar. Im Falle 42 hatte die Mutter nur eine Hg S-kur à 40 Tage durchgemacht; das Kind starb nach 40 Tagen an Pneumonie. Ein Kind (Fall 43) 5 Wochen zu früh geboren, atrophisch (Gewicht 2050 *g*), entwickelte sich während der folgenden Jahre zwar ohne klinische Rezidive zu zeigen, aber hatte noch $3^1/_2$ Jahre trotz der konsequent durchgeführten Hg-Behandlung eine hartnäckige positive W. R., welche erst jetzt, wo das Kind 4 Jahre ist, in eine negative übergeführt worden ist; die Mutter hatte nur eine Hg-Säckchen-Kur von 40 Tagen + 4 Sal. Hg bekommen. Von einer anderen Mutter (Fall 44) wird nur angegeben, daß sie während der Schwangerschaft mit Hg behandelt wurde; das Kind hatte bei der Geburt Papeln am After und zeigte im 10. Lebensjahre Hutchinsonsche Zähne und positive W. R.; soll während der ersten Lebensmonate nur eine Hg-Kur bekommen haben. Die zwei übrigen Fälle (45—46) betreffen Salvarsanpatienten; die eine Mutter hatte 3, die andere 4 Injektionen à 0·4 erhalten; beide Kinder waren ausgetragen und klinisch symptomfrei, hatten aber positive W. R. Die zweite Mutter bekam kurz nach dem Partus ein schweres Neurorezidiv, doppelseitige Neuritis accustica, welche unter kräftiger J K und Hg-Behandlung nach 4 Monaten nicht geheilt ist. Einen besseren Erfolg hatte das Salvarsan im Falle Nr. 45, wo nach 3 Injektionen à 0·4 die Mutter ein ausgetragenes symptomenfreies Kind gebar, welches noch nach 8 Monaten negativ reagiert.

Aus dem obigen geht ja deutlich hervor, welchen wohltuenden Einfluß eine spezifische Therapie auf den Zustand des Säuglings ausüben kann; trotzdem die Behandlung in einigen Fällen als wenig kräftig zu bezeichnen war, wurden nicht weniger als 8 von 13 sicher syphilitischen Früchten symptomenfrei geboren. Daß dies nicht gleichbedeutend mit bleibender Gesundheit zu bezeichnen ist, wissen wir ja aus Erfahrung.

I c) Infektion kurz vor der Konzeption.

Hier habe ich nur 2 Fälle (Nr. 47, 48). Beide Mütter waren während der Schwangerschaft antiluetisch behandelt, die eine mit Quecksilber, die zweite mit Quecksilber und Salvarsan; beide Kinder hatten bei der Geburt Erscheinungen von Syphilis; das der salvarsanbehandelten Mutter wog nur 1900 *g* und ging nach einem Monate zugrunde.

Betreffs der Erscheinungen der Mütter bei der Geburt des Kindes wäre es ja zu erwarten, daß sie bei ihrer höchstens 10—11 Monate alten Syphilis auch ausgeprägt primäre oder sekundäre Symptome derselben aufgewiesen haben. Durchmustern wir in der Kasuistik die dieser Gruppe Ia, b, c, angehörigen 35 Fälle, so ersehen wir auch, daß dies der Fall ist.

Die W. R. der Mütter beim Partus bieten bei dem betreffenden Stadium ihrer Syphilis nur wenig Interesse; alle welche keine Behandlung durchgemacht hatten, und welche serologisch untersucht wurden, gaben auch, wie zu erwarten war, positive W. R.

Gruppe II.

Die zweite Gruppe meiner Fälle umfaßt solche syphilitischen Schwangerschaften, bei welchen die Infektion der Mutter später als ein Jahr vor der Geburt des Kindes erfolgte. Der Zeitpunkt der Ansteckung ist entweder nach den in der Mehrzahl der Fälle genügend kontrollierten anamnestischen Angaben, mangels solcher durch die vorhanden gewesenen klinischen Erscheinungen oder durch beide bestimmt. Der Übersichtlichkeit wegen habe ich die Fälle in kleinere Gruppen verteilt; der Einteilungsgrund sind die klinisch wichtigen Zeitperioden, welche die Lues durch-



läuft, also die ersten 3—4 Jahre jedes für sich und die Fälle, wo die Krankheit älter als 4 Jahre war.

II *a*) Infektion vor 1 bis 2 Jahren.

2 von den 12 hierher gehörigen Müttern (Fälle 49—50) waren bei der Geburt des Kindes frei von klinischen Erscheinungen. Beide waren vor der Konzeption mit Hektine behandelt worden, die eine hatte während der Schwangerschaft 2mal Salvarsan à 0·4 bekommen und hatte positive W. R.; das Kind kam atrophisch (Gewicht 2250 *g*) einen Monat zu früh zur Welt, hatte schwach positive W. R. und starb 20 Tage alt an Bronchopneumonie. Die andere Mutter hatte während der Schwangerschaft nur 2 Mk. bekommen: beim Partus positive W. R.; das Kind 1 Monat zu früh geboren, hatte ausgebreitete und schwere syphilitische Symptome nebst positiver W. R. aufzuweisen und starb 11 Tage alt. Die Behandlung war offenbar in beiden Fällen zu schwach, um die Infektion der Früchte zu verhindern oder die positive Seroreaktion zu verändern, obschon kräftig genug, um die Haut- und Schleimhauterscheinungen der Mütter zu entfernen.

Bessere Resultate ergeben die 6 Fälle (Nr. 51—56), wo die Mütter während der Schwangerschaft mit Hg behandelt wurden. Fünf Kinder wurden frei von Erscheinungen geboren, nur eines kam atrophisch zur Welt und starb 4 Monate alt an Gastroenteritis; syphilitische Erscheinungen wurden weder während des Lebens noch bei der Sektion beobachtet. Die Mutter (Fall 56) hatte während der Schwangerschaft 4 Injektionen und Hg-Säckchen bekommen.

Weiter haben wir 4 Fälle, wo die Mütter als Schwangere gar nicht behandelt wurden; 2 von ihnen (Fälle 57, 58) hatten vor der Gravidität Hg-Behandlungen durchgemacht, aber die günstige Wirkung dieser hatte sich nicht über die Zeit der Gravidität erstrecken können, beide Kinder boten ausgebreitete syphilitische Symptome dar. Gar nicht behandelt waren die letzten zwei (Fälle 59, 60). Daß ihre beiden Kinder mit luetischen Erscheinungen geboren werden würden, war ja nicht anders zu erwarten.





II *b*) **Infektion vor 2 bis 3 Jahren.**

In dieser Gruppe haben wir nur einen Fall (Nr. 61), wo die Mutter niemals behandelt worden war; ausgebreitete syphilitische Erscheinungen beim Kinde; trotz energischer Hg-Behandlung Rezidiv nach einem Jahre und Tod an Pneumonie nach 1 1/2 Jahren. Unbehandelt während der Gravidität waren 4 Frauen (Fälle 62—65); 3 Kinder waren syphilitisch. Im Falle Nr. 62 waren 3 Hg-Injektionskuren, im Falle Nr. 63 5 solche und im Falle Nr. 64 2 Salvarsan à 0·45 und 0·60 gegeben worden; das letzte Kind starb 3 Monate alt an Bronchopneumonie; bei der Sektion Hepatitis interstitialis luetica. Die erste Mutter zeigte bei der Geburt des Kindes ein Leukoderma, die andern zwei waren symptomfrei. Das vierte Kind (Fall Nr. 65) wurde ohne Erscheinungen geboren: die Mutter war sehr energisch behandelt worden — 6 Hg-Injektionskuren während 1 1/2 Jahren — und symptomfrei.

10 Mütter wurden sowohl vor wie während der Gravidität spezifisch behandelt. Zwei von ihnen waren beim Partus frei von syphilitischen Erscheinungen; ein Kind (Fall Nr. 66), dessen Mutter während der Schwangerschaft 11 Hg-Injektionen bekommen hatte, hatte nur Coryza und sonst nichts; der weitere Verlauf war auch sehr günstig. Das zweite Kind dagegen (Fall Nr. 67) — während der Gravidität hatte die Mutter etwas mehr als 7 Injektionen bekommen und gab 2 1/2 Monate nach dem Partus negative W. R., welche jedoch noch einige Monate später, trotz erneuerter Hg-Behandlung absolut positiv wurde, — hatte 2 1/2 Monate nach der Geburt ausgebreitete Haut- und Schleimhautsymptome und hartnäckig positive W. R.

Acht Frauen hatten mehr weniger ausgebreitete syphilitische Erscheinungen; von deren Kindern waren vier frei und vier behaftet mit syphilitischen Erscheinungen. Im Falle Nr. 68 waren die Erscheinungen des Säuglings sehr gering — Coryza, negative W. R. — aber schon nach einem Monate wurde die W. R. positiv; weiter siehe L. H. 43; die Mutter war nicht sehr energisch behandelt worden. Im Falle Nr. 69 war eine positive W. R. das einzige Symptom des Kindes; die Mutter hatte drei

Injektionskuren bekommen; der weitere Verlauf für das Kind ist sehr günstig gewesen. Im nächsten Falle (Nr. 73) war die Behandlung dieselbe wie im vorigen Falle, der Verlauf dagegen nicht vollständig so gut, da sich die Seroreaktion des $3^1/_2$jährigen Kindes positiv zeigte; während der folgenden zwei Jahre erwies sie sich jedoch konstant negativ. Eine dritte Mutter (Fall Nr. 74) war sehr kräftig behandelt worden und reagierte vor, während und nach dem Partus konstant negativ: das Resultat der Schwangerschaft war auch ein großes und symptomfreies Kind, mit negativer W. R. Ähnlich waren auch die Verhältnisse im Falle Nr. 75.

II c) Infektion vor 3 bis 4 Jahren.

2 Mütter waren symptomfrei; die eine (Fall Nr. 76) hatte vor der Schwangerschaft 6 Schmierkuren bekommen, aber während derselben war sie nicht behandelt worden; das Kind hatte klinische Symptome und ergab positive Reaktion noch 5 Jahre alt; später doch negative W. R. Im anderen Falle (Nr. 77) resultierte auch ein syphilitisches Kind mit langer Zeit, trotz spezifischer Behandlung, positiver W. R. Diese Mutter war jedoch sehr energisch behandelt worden — vor der Schwangerschaft eine Hg-S-Kur + 4 Injektionskuren und während derselben eine Injektionskur. Sie hatte zwei Jahre vorher auch eine Geburt gehabt (Fall Nr. 39 und L. H. 36). Sie ergab kurze Zeit nach dem letzten Partus noch positive W. R. Eine Mutter, welche weder vor noch während der Schwangerschaft spezifisch behandelt wurde (Fall Nr. 78) und ausgebreitete luetische Symptome darbot, gebar selbstverständlich ein luetisches Kind; nach drei Jahren reagierte es noch positiv. Der vierte Fall (Nr. 79) betrifft eine Mutter, welche vor der Schwangerschaft 3 Hg-S-Kuren + 4 Mk., aber während derselben nichts bekommen hatte, drei Monate nach der Entbindung syphilitische Hauterscheinungen und positive W. R. darbot; zu dieser Zeit hatte auch das symptomfrei geborene Kind Syphilissymptome bekommen.



II *d*) Infektion vor höchstens 4 Jahren.

In dieser Gruppe habe ich zehn Fälle (Nr. 80—89), welche einander vollständig ähnlich sind, zusammengestellt. Alle Mütter hatten ausgeprägte Syphilissymptome. Eine Infektion war in allen Fällen unbekannt und ließ sich durch die Anamnese nicht eruieren. Sie hatten jedoch alle ein Symptom, Leukoderma, wodurch das Alter der maternen Syphilis ungefähr bestimmt werden konnte. Dies Symptom erscheint, wie allbekannt, frühestens ein halbes Jahr nach der Ansteckung und ist in der Regel nach höchstens 4 Jahren verschwunden, dies nach den Angaben in den meisten Hand- und Lehrbüchern (Fournier, Lesser, Lang u. a.). Daß man auch bei älteren Syphilitikern ein Leukoderma antreffen kann, ist ja jedem Syphilidologen wohlbekannt, aber muß als eine Ausnahme betrachtet werden. Sicherlich gehören diese in Rede stehenden Fälle einer der oben besprochenen Altersgruppen an, aber da die genaue Infektionszeit nicht festzustellen ist, habe ich dieselben als eine Gruppe für sich zusammengestellt.

Wie haben sich die Schicksale dieser kongenitalluetischen Kinder gänzlich unbehandelter Mütter gestaltet? Eigentümlich genug sind sie alle mit Ausnahme der zwei letzten Fälle (Nr. 88—89) im „Lilla Hemmet" aufgenommen worden; dort haben sie sich alle auch unter systematischer Behandlung und sorgfältiger Pflege gut entwickelt; einige haben sich später eingestellt (das älteste von ihnen war damals neun Jahre alt); alle waren anscheinend gesund und die serologisch Untersuchten hatten auch negative W. R. Dies Resultat scheint ja ein bißchen überraschend. Für die Abkömmlinge von Müttern, die bei unbehandelter florider Lues gebaren, wäre ja ein ganz anderes und trauriges Schicksal erfahrungsgemäß zu erwarten; vielleicht frühzeitiger Tod oder wenigstens Rezidive ihrer Krankheit. Aber sowas ist in keinem Falle eingetroffen. Indessen fallen die ersten Lebensjahre der acht ältesten Kinder in den Zeitraum vor der Wassermann-Neisser-Bruckschen Entdeckung; das neunte aber, 1910 geboren, erwies sich bei der serologischen Untersuchung hartnäckig positiv (L. H. 48). Es scheint mir also

nicht zu kühn zu vermuten, daß auch die älteren kleinen Patienten sich ähnlich verhalten hätten, wenn wir damals eine Seroreaktion zur Verfügung gehabt hätten. Zahlreiche Beispiele dieser Verhältnisse befinden sich ja in meiner Kasuistik, auf welche ich hinweise.

Auch der zehnte Fall (Nr. 89) erwies eine positive W. R., welche die Behandlung nicht verändern konnte.

II *e*) Infektion älter als 4 Jahre.

Die vierzehn Fälle, welche ich hier zusammengeführt habe, haben das gemeinsam, daß die Mütter das Sekundärstadium hinter sich hatten: das Alter der mütterlichen Lues schwankt zwischen 4 und 26 Jahren; die Ansteckung läßt sich in allen Fällen durch die Anamnese ziemlich genau feststellen.

Zuerst werde ich drei Fälle, die niemals behandelt waren, besprechen. Zwei Mütter waren symptomfrei, die eine (Fall Nr. 90) hatte negative, die zweite (Fall Nr. 91) positive W. R.; beide Kinder manifeste Symptome und positive W. R.; die Reaktion des letzten Falles erwies sich jahrelang hartnäckig. Im dritten Falle (Nr. 92) lag die Ansteckung so lange zurück wie 26 Jahre; die Mutter hatte ausgebreitete und schwere tertiäre Erscheinungen und positive W. R.; das Kind manifeste Lues und W. R. +++.

Die nächsten acht Fälle hatten zwar antiluetische Behandlungen durchgemacht, aber während der Gravidität nicht. Alle diese Kinder hatten positive Seroreaktion, nur eins (Fall 93) war frei von klinischen Luеserscheinungen. Nicht weniger als sechs von ihnen gingen in den ersten Lebensmonaten zu grunde. (Fälle Nr. 93—98.)

Das Alter der mütterlichen Syphilis variierte von 4 bis 24 Jahre. Was die Symptome der Mütter betrifft, sei, was von höchstem Interesse ist, zu erwähnen, daß eine Frau an Lues cerebri (Fall 93), eine zweite an Tabes (Fall 97) litten. Fall 95 bietet besonderes Interesse dar. Die Schwangerschaft endete einen Monat zu früh mit einem syphilitischen Kinde mit posi-



tiver W. R., welches nach 15 Tagen starb; die Mutter hatte während der letzten zwei Jahre kein Hg bekommen. Sie hatte vorher zwei Kinder gehabt; das erste Kind, postkonzeptionell angesteckt, wurde symptomenfrei und ausgetragen geboren — während der Gravidität wurde eine Hg-Kur gegeben. Nachher hat es 3 Säckchenkuren erhalten (also zu wenig), soll keine luetischen Symptome gezeigt haben, hatte aber 4 Jahre alt absolut positive W. R. Das zweite Kind, im achten Graviditätsmonat geboren, starb nach einem Monate; die letzte Behandlung der Mutter lag damals $1^1/_2$ Jahre zurück.

Ich gehe jetzt zu den vier übrigen Fällen dieser Gruppe über. Alle Mütter waren sowohl vor wie während der Gravidität spezifisch behandelt; drei waren symptomenfrei; eine (Fall 100) hatte Anzeichen einer ziemlich schweren Syphilis, war nicht besonders kräftig behandelt und gebar ein zwar symptomfreies Kind, das aber trotz kontinuierlicher Hg-Behandlung noch 5 Jahre positiv reagierte: jetzt ist jedoch die Reaktion negativ geworden. Im Falle Nr. 101 war die Behandlung auch nicht besonders kräftig gewesen, trotzdem wurde das Kind symptomfrei und mit negativer Reaktion geboren; nach vier Monaten konnte ich jedoch eine geringe Hemmung der Hämolyse bei der W. R. feststellen. Viel kräftiger war die Mutter im Falle Nr. 102 behandelt; das Kind, symptomfrei geboren, durch Jahre beobachtet, hat sich tadellos entwickelt.

Gruppe III.

Infektion zeitlich nicht bekannt.

Hier werden diejenigen Fälle behandelt, wo die Mutter keine Angaben über die Ansteckung geben konnte oder wollte, nebst denjenigen, wo von den Eltern nichts bekannt war. Nur in zwei Fällen war eine Behandlung erfolgt. Im Falle Nr. 104 hatte die Mutter zwar Symptome einer sekundären Syphilis, aber



der genaue Zeitpunkt der Infektion konnte durch diese nicht bestimmt werden. Sie bekam während der Schwangerschaft 0·5 Salvarsan; das Kind wurde mit luetischen Erscheinungen geboren, hatte aber negative W. R., welche jetzt $1^1/_2$ Jahre sich konstant so verhalten hat. Im Falle Nr. 105 wird von der Mutter nur angegeben, daß sie sichere syphilitische Symptome gezeigt haben soll, daß sie eine — näher nicht angegebene — Hg-Kur während der Schwangerschaft bekommen hatte, und daß sie bei der Geburt des Kindes symptomfrei war; das Kind war auch frei von Erscheinungen geboren, starb aber acht Monate alt an Gastroenteritis.

In allen den folgenden Fällen, wo überhaupt einige Angaben betreffs der Mutter zur Verfügung stehen, war die syphilitische Infektion unbekannt und demnach keine Behandlung gegeben. Drei Mütter hatten klinische syphilitische Symptome, im Falle Nr. 106 zeigte der Säugling ausgebreitete solche; zwei Jahre alt an Pneumonie gestorben. Im nächsten Falle (Nr. 107) handelte es sich um eine Frau mit sekundären Symptomen und positiver W. R. Eigentümlich genug wurde das Kind erscheinungsfrei und mit negativer W. R. geboren. Leider wurde der Patient auf Wunsch der Mutter schon nach einigen Wochen entlassen, und die weiteren Schicksale des Kindes sind mir nicht bekannt. In einem späteren Stadium der Syphilis befand sich die Mutter im Falle Nr. 108: von ihr wird nämlich angegeben, daß sie Lues cerebri hatte. Das Kind wurde indessen symptomfrei geboren, hatte aber noch $1^1/_2$ Jahre alt positive W. R., welche jedoch nachher konstant negativ gewesen ist.

Die folgenden acht Fälle betreffen Mütter, welche nach der Entbindung keine klinischen Symptome hatten; sie gaben jedoch alle positive W. R. In zwei Fällen (Nr. 109, 110) wird angegeben, daß totgeborene oder in jungem Alter gestorbene Kinder vorgekommen sind. Die beiden jetzt in Frage stehenden Kinder kamen syphilitisch zur Welt und sind schon nach einigen Wochen zu Grunde gegangen. In beiden Fällen bekam die Mutter energische Hg-Behandlung mit wiederholten Injektionskuren, mit dem Resultate, daß sie beide, aufs neue geschwängert, ausgetragene, symptomfreie, negativ reagierende Kinder gebaren.



In den folgenden fünf Fällen waren die Kinder syphilitisch geboren. Wie zu erwarten war, hatten die kleinen Patienten, welche im „Lilla Hemmet“ aufgenommen sind, trotzdem sie keine Rezidive gezeigt haben, lange Zeit hindurch positive W. R., die der Hg-Behandlung nicht wich (Fälle Nr. 111—115). In einem Falle (Nr. 115) starb das schwer syphilitische Kind zehn Tage alt.

In einem Falle (Nr. 116) sind die Angaben sehr ungenau: Die Mutter und eine Schwester soll W. R. +++ haben; der Patient soll während des zweiten Lebensjahres eine Meningitis luetica gehabt haben, die unter Hg-Behandlung schwand; war bei der Aufnahme im „Lilla Hemmet“ symptomfrei und gab negative W. R. Er war damals beinahe drei Jahre alt.

Schließlich kommen zur Besprechung diejenigen 10 Kinder, von deren Müttern keine Angaben aufzubringen waren. Unter solchen Umständen sind diese Fälle selbstverständlich von relativ geringem Wert, um Beiträge zur Beleuchtung des Themas dieser Arbeit zu leisten, und ich verweise betreffs derselben auf die Kasuistik. Zwei Kinder (Fälle Nr. 125, 126) sind schon in den ersten Lebensmonaten und eins (Fall Nr. 127) neun Monate alt gestorben.

Ich gehe jetzt dazu über, die oben angeführten Beobachtungen summarisch zu verwerten. Der Übersicht halber habe ich die hierbei gewonnenen Ziffern in Tabellen nach dem Alter der maternen Syphilis, nach den Erscheinungen der Mütter und nach der gegebenen Behandlung aufgestellt. Doch scheint es mir nötig, zuvor eine kleine Bemerkung zu machen.

Gegen die angewandte Bezeichnung „Frei von Erscheinungen“ könnte vielleicht die Einwendung gemacht werden, daß unter den so bezeichneten Patienten mehrere sich befinden, welche vor der Wassermannschen Ära beobachtet waren und demnach nicht sicher als symptomfrei anzusehen wären. Diese Anmerkung ist vollständig berechtigt, aber bedeutet bei den Müttern nichts, weil die Erscheinungen der Mütter nur wenig Einfluß auf das neugeborene Kind haben (vide Tabelle II). Viel wichtiger ist dagegen diese Fehlerquelle, wenn wir daran gehen, den Zustand des neugeborenen Kindes zu beurteilen. Glücklicherweise ist die durch dieselben hervorgerufene

Unsicherheit von sehr geringer Bedeutung, wie ich gleich zeigen werde.

Von den 114 untersuchten Säuglingen waren 41 klinisch symptomfrei; von diesen waren 25 serologisch untersucht; 9 hatten positive W. R. (= 36%) und sind demnach in den Tabellen als mit Erscheinungen behaftet behandelt. Nur 16 gehören der Zeit vor der Wassermannschen Entdeckung an; wenn wir hier mit dem jetzt angegebenen Prozente rechnen, wäre eventuell 5·8 von diesen Kindern als nicht erscheinungsfrei zu bezeichnen. Das bedeutet bei der Totalmenge von 114 Säuglingen (Tabelle I) eine Vermehrung der sicher syphilitischen Geburten von 82 bis 87·8, d. i. eine Verschiebung des Prozentes von 71·9 bis 77. Dieser Unterschied ist indessen allzu klein, um der Fehlerquelle eine wesentliche Bedeutung zuzumessen.

Ich gehe zur Besprechung der Tabellen über.

Tabelle I.

Gruppe	Anzahl der Fälle	Kind: Symptome +	Kind: Symptome —	%
I a	13	9	4	69·2
b	20	11	9	55
c	2	2	—	100
II a	12	7	5	58·3
b	15	8	7	53·3
c	4	4	—	100
d	10	10	—	100
e	14	10	4	71·4
III	24	21	3	87·5
Summe . .	114	82	32	71·9

Die Zahlen der einzelnen Altersgruppen sind ja allzu klein, um bestimmte Schlüsse ziehen zu können. So viel erhellt jedoch, daß das Alter der mütterlichen Lues keinen entscheidenden Einfluß auf den Zustand des Säuglings haben kann. Die niedrigsten Prozentziffern sehen wir ja sogar bei den Gruppen I b, II a und b, welche doch lauter Fälle mit sekundärer Syphilis umfassen. Die Erklärung liegt natürlich darin, daß diese Patienten in der Regel unter Behandlung stehen, im Gegensatz zu den älteren Gruppen,

wo oft viele Jahre seit der letzten Kur vergangen sind. (Siehe weiter Tabelle III.)

Tabelle II.

Gruppe	Mutter							
	mit				ohne			
	Erscheinungen							
	Anzahl Fälle	Kind: Symptome +	Kind: Symptome −	% +	Anzahl Fälle	Kind: Symptome +	Kind: Symptome −	% −
I a	13	9	4	69·2	.	.	.	.
b	20	11	9	55	.	.	.	.
c	2	2	.	100	.	.	.	.
II a	12	7	5	58·3	.	.	.	.
b	8	4	4	50	7	4	3	57·1
c	2	2	.	100	2	2	.	100
d	10	10	.	100	.	.	.	.
e	6	4	2	66·7	8	6	2	75
III	6	3	3	50	8	8	.	100
Summe . .	79	52	27	65·8	25	20	5	80[1])

Die Erscheinungen der Mütter spielen auch keine Rolle für die Neugeborenen. Symptomfreie Mütter gebaren sogar 80% sicher syphilitische Kinder, während die Zahl für die mit Erscheinungen behafteten 65·8% war.

Tabelle III.

Gruppe	Mutter unbehandelt				Behandlung, aber nicht während der Schwangerschaft				Behandlung während der Schwangerschaft			
	Anzahl Fälle	Kind: Sympt. +	Kind: Sympt. −	% +	Anzahl Fälle	Kind: Sympt. +	Kind: Sympt. −	% +	Anzahl Fälle	Kind: Sympt. +	Kind: Sympt. −	% +
I a	6	5	1	83·3	.	.	.	.	7	4	3	57·1
b	7	6	1	85·7	.	.	.	.	13	5	8	38·5
c	.	.	.	.	.	.	.	.	2	2	.	100
II a	2	2	.	100	2	2	.	100	8	3	5	37·5
b	1	1	.	100	4	2	2	50	10	5	5	50
c	.	.	.	.	3	3	.	100	1	1	.	100
d	10	10	.	100	.	.	.	.	.	.	.	.
e	3	3	.	100	8	7	1	87·5	3	.	3	.
III	12	10	2	83·3	.	.	.	.	2	1	1	50
Summe	41	37	4	90·2	17	14	3	82·3	46	21	25	45·6[1])

[1]) 10 Fälle ohne jegliche Angaben betreffs der Mutter sind hier nicht mitgerechnet.

Die durch die Erfahrung wohlbekannte segensreiche Wirkung der intrauterinen Behandlung wird durch die hier angeführten Zahlen kräftig bestätigt.

Unbehandelte Mütter gebaren 90·2%, nicht während der Schwangerschaft behandelte 82·3%, während der Gravidität behandelte nur 45·6% sicher syphilitische Kinder!

Tabelle IV.

Gruppe	Mütter behandelt während der Schwangersch.	Mütter unbehandelt	Lebensmonat												Anzahl Fälle
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
I a	2	1	2	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3
b	2	3	1	1	.	1	1	1	.	.	.	.	.	.	5
c	1	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1
II a	3	.	2	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	3
b	1	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1
c	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
d	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
e	1	5	1	1	.	1	1	.	.	.	1	.	1	.	6
III	.	5	2	.	2	1	.	.	.	.	.	.	.	.	5
Summe	10	14	9	3	3	4	2	1	.	.	1	.	1	.	24

24 Kinder von den 114 sind während des ersten Lebensjahres gestorben, d. i. eine Mortalität von 21%. 10 Mütter waren während der Schwangerschaft behandelt, keine einzige jedoch wirklich energisch; vier hatten Salvarsan bekommen, eine III. (Fall 21), eine II. + eine Hektinekur (Fall 49) und zwei nur eine Injektion (Fälle 48 und 64). Im Falle 50 hatte die Mutter nur eine Hektinekur und 2 Mk. bekommen. Alle die übrigen 14 waren unbehandelt.

Nicht weniger als 22 Kinder sind im ersten Halbjahre gestorben, und 9 von diesen sind schon im ersten Lebensmonate zu grunde gegangen.

Die Todesursachen waren:



Syphilis selbst (Atrophie)	6 mal.
Pneumonie	7 „
Bronchitis	3 „
Nephritis	3 „
Gastroenteritis	1 „
Septikämie	1 „
Erysipelas	1 „
Morbilli	1 „
Hämophilie	1 „
Summa . . .	24.

Das Mortalitätsprozent ist relativ sehr gering, wenn man bedenkt, daß die Mehrzahl der Säuglinge unter die Frühgeburten zu rechnen sind; zufolge der in einigen Fällen unvollständigen Angaben sehe ich jedoch von einer näheren Berechnung hier ab.

Die Todesursachen sind die gewöhnlichen und stimmen mit dem, was wir von größeren Statistiken schon wissen.

Der Grundsatz, bei einer frischen Syphilisinfektion so schnell wie möglich mit spezifischer Behandlung einzugreifen, hat, wie aus obigem hervorgeht, bei den luetischen Schwangerschaften die Prozentzahl symptomfreier Kinder von 9·8% bis 54·4 erhöht! Aber 45·6% luetische Früchte haben wir noch zu verzeichnen, und von den symptomfrei Geborenen bekommen viele später Erscheinungen! Das einzige Mittel, diese kleinen Kinder zu retten, ist selbstverständlich nur die fortgesetzte spezifische Behandlung, und nicht nur eine oder zwei Kuren, sondern systematisch und während mehrerer Jahre wiederholte Kuren. Unter günstigen äußeren Bedingungen läßt sich dies auch meistens leicht tun, aber für die ärmere Bevölkerung wird es wohl in der Regel nicht gelingen, besonders weil die Mehrzahl der syphilitischen Kinder

unehelich geboren sind, mit allen den damit drohenden Folgen sowohl für ihre eigene Pflege, wie für ihre zufällige Umgebung. Die Rettung vor dem fürchterlichen Unheile eines solchen Daseins suchte nun Edward Welander durch Einrichtung eines Asyles zu finden, wo die kongenitalluetischen Kinder 3—4 Jahre bleiben könnten. Eine solche Anstalt wurde auch, wie bekannt, von ihm 1900 in Stockholm eröffnet. Die Erwartungen, welche an das „Lilla Hemmet" geknüpft waren, sind im höchsten Grade erfüllt worden, den kleinen Patienten zum Besten und dem großen Gedanken des Urhebers zur unvergänglichen Ehre!

Das Alter der kleinen Patienten bei der Aufnahme ist durchschnittlich $^1/_2$—$1^1/_2$ Jahre gewesen. Im allgemeinen wurden sie zuerst in St. Göran mehrere Monate gepflegt, um die eventuellen ersten ansteckenden Erscheinungen unter der Hg-Behandlung zur Heilung zu bringen und so viele Säuglinge wie möglich so lange wie möglich an der Mutterbrust zu halten. Nur drei Kinder — 30, 53 und 54 — sind mit 2 Jahren 4 Monaten, 2 Jahren 5 Monaten und 3 Jahren 10 Monaten aufgenommen worden, und dies aus äußeren Gründen. 53 hatte vor der Aufnahme Gummen des Gesichtes und 54 eine luetische Meningitis gehabt; beide waren unter Hg-Behandlung erscheinungsfrei geworden; 54 hatte negative W. R., 53 dagegen hartnäckig positive, nebst Narben an der Stirn und tiefe radiäre Narben um den Mund.

Alle Patienten des „Lilla Hemmet" werden chronisch intermittierend behandelt. Die Methode ist die von Welander empfohlene Säckchenmethode, welche sich für die jetzt in Frage kommenden kleinen Patienten außerordentlich zweckmäßig gezeigt hat: kräftige therapeutische Wirkung, keine Hautreizung wie bei der Schmierkur, keine Verdauungsstörungen wie bei der internen Darreichung des Hg. Die Dosen sind 0·5—2 *g* täglich gewesen und die Kuren haben als Regel 30—40 Tage gedauert. Schädliche Nebenwirkungen des Hg sind nur ausnahmsweise und in Form von leicht vorübergehender Albuminurie und zufälliger Gewichtsabnahme vorgekommen. Harnuntersuchungen wurden systematisch vorgenommen; nachdem

die Wassermannsche Seroreaktion zur Anwendung gekommen ist, ist dieselbe jeden dritten Monat vorgenommen worden.

Vier Patienten sind mit Salvarsan behandelt worden. Nr. 41 und 43, 2½ und 1½ Jahre alt, welche bei wiederholten Untersuchungen positiv reagiert hatten, bekamen 0·043 *g* „606" intramuskulär; eine deutliche Besserung war während des nächsten Jahres nicht festzustellen. Die kleinen Kinder hatten noch beinahe 2¼ Jahre nach der Injektion pflaumengroße Infiltrate in den Glutäen. Nr. 48 bekam am 5./IX. 1910, vier Monate alt, 0·03 *g* Hata intramuskulär und Nr. 57 erhielt, einen Monat alt, 0·02 *g* Salvarsan, nach drei Monaten weitere 0·035 *g*. Zwei Monate später Rezidiv und bei der Aufnahme ein halbes Jahr nachher im „Lilla Hemmet" hatte sie ausgebreitete syphilitische Erscheinungen. In allen den mit Salvarsan behandelten Fällen erwies sich, wie aus der Übersicht hervorgeht, die Wassermannsche Reaktion als außerordentlich hartnäckig positiv.

Von den bisher in „Lilla Hemmet" gepflegten 69 kongenitalluetischen Kindern sind acht während des Aufenthaltes im Asyl gestorben; ein Kind (Nr. 19) ist während einer Diphtherieepidemie, welche das Asyl während des Jahres 1904 heimsuchte, im Isolierungskrankenhause gestorben. Die übrigen sieben erlagen denjenigen Krankheiten, welche die kongenitalluetischen Kinder am öftesten töten, drei (5, 6, 18) an Pneumonie, zwei (36, 59) an Bronchitis und zwei (7, 38) an Gastroenteritis. Rechnen wir das an Diphtherie gestorbene Kind, was mir richtig scheint, weg, so haben wir also sieben Todesfälle zu verzeichnen; das ist eine Mortalität von 10·14%.

Zum Vergleich will ich entsprechende Ziffern aus jüngst veröffentlichten Statistiken anführen: Hochsinger gibt an, daß von 263 lebendgeborenen Luetikern 55 (29·9%) starben vor Vollendung des vierten Lebensjahres, trotzdem mehrere von ihnen spezifische „Frühbehandlung" erhielten. Reuben endlich sah 75% aller Früchte syphilitischer Mütter vor Vollendung des ersten Lebensjahres sterben!

Nicht weniger als sechs von unseren Todesfällen gehören der Periode an, wo das „Lilla Hemmet" provisorisch in einem alten



Gebäude, wo die nötigen hygienischen Maßnahmen nicht durchzuführen waren, beherbergt war; seitdem die kleinen Patienten das vor zwei Jahren eingeweihte, hygienisch außerordentlich gut eingerichtete neue Heim in Besitz genommen haben, ist nur ein Todesfall eingetroffen; die Patientin (59) war sehr schwächlich gewesen, atrophisch geboren; die Mutter sehr wenig behandelt, nicht während der Gravidität. Bei keiner der vorgenommenen Sektionen konnten luetische Veränderungen beobachtet werden.

Ein Kind (24), das während des Aufenthaltes im Asyle keine syphilitischen Erscheinungen gezeigt hatte, war schon im vierten Lebensjahre an chronischer Bronchitis leidend, und starb $6^1/_2$ Jahre alt in einem Kinderspitale an Pneumonie; einige Monate vorher hatte es bei der Untersuchung keine klinischen Erscheinungen und negative W. R. Diesen Fall rechne ich aus diesen Gründen nicht unter die Todesfälle, welche das Mortalitätsprozent des „Lilla Hemmet“ bestimmen, sondern habe ihn unter die günstig verlaufenen Fälle gerechnet. (Beobachtungszeit $6^1/_2$ Jahre.) Ebenso ist der Fall 2 (sechs Jahre alt durch Unfall gestorben; kurz vorher bei Untersuchung keine Erscheinungen) behandelt worden.

31 Kinder sind nach durchschnittlich mehr als drei Jahren entlassen; von fünf haben wir keine weiteren Mitteilungen bekommen; von den übrigen 26 dagegen wissen wir soviel, daß wir ein Urteil über ihre Schicksale geben können. Die Kinder werden an verschiedenen Orten, teils durch die Behörde, teils durch private Maßnahmen am meisten in Familien aufgenommen; an diese wurden im Mai 1912 schriftliche Fragen über den Zustand des Patienten gerichtet; die Fragen sind selbstverständlich mit Hinsicht auf die gewöhnlichen Stigmata, die körperliche und geistige Entwicklung und eventuelle akute Infektionskrankheiten aufgestellt. Auf die eingelaufenen Antworten und auf eigene Beobachtungen der in Stockholm wohnenden Kinder sind die Urteile gestützt, die jetzt mitgeteilt werden sollen.

Die Beobachtungszeit war in

1 Falle 13 Jahre,
1 „ 12 „



3	Fällen	11	Jahre.
1	Falle	10	„
4	Fällen	9	„
2	„	8	„
6	„	7	„
2	„	6	„
5	„	5	„

Ein Fall (54) wird auf Grund gewisser Umstände (siehe oben) hier nicht mitgerechnet.

Nur ein einziges Kind (13) hat ein sicheres Syphilisrezidiv gehabt. Die Mutter wußte nichts von einer syphilitischen Infektion und war bei der Untersuchung symptomfrei. Die Patientin soll während des ersten Lebensjahres nichts abnormes gezeigt haben. Mit einem Jahre Ausschlag am After. Keine antiluetische Behandlung. Drei Monate später, im Krankenhause St. Göran aufgenommen, hatte sie muköse Papeln ad anum, Erosionen an den Tonsillen und Inguinal- und Zervikaladenitis. Nach 40 Hg-S. à 1 *g* waren die Erscheinungen verschwunden. Während der nächsten drei Jahre wurde sie im „Lilla Hemmet" präventiv intermittent mit Säckchenkuren behandelt und war die ganze Zeit erscheinungsfrei. Nach der Entlassung wurde sie durch die Vermittlung der allgemeinen Waisenanstalt zu Stockholm von einer Familie aufgenommen. Fünf Jahre alt wurde sie in die Krankenabteilung dieser Waisenanstalt wegen einer Augenerkrankung aufgenommen. Aus dem Journale mag folgendes angeführt werden. Graziler Körperbau; gesundes Aussehen; Kopf wohlgebildet; Gehör gut; ein oberer Schneidezahn an der Unterseite ein bißchen ausgehöhlt; diffuse Trübung der linken Hornhaut, in der Mitte am meisten gesättigt; Perikornealinjektion; die Pupille reagiert auf Licht. Das rechte Auge gesund, aber an diesem traten nach einem Monate ähnliche Veränderungen wie am linken auf. Nach Schmierkur ($2^1/_2$ *g* 40 Tage) heilte die Augenkrankheit aus. Ein Jahr später konnten bei der Untersuchung kaum Spuren der parenchymatösen Keratitis entdeckt werden; im übrigen war sie vollständig erscheinungsfrei. Nach drei Jahren wurde sie, wegen einer unbedeutenden Verletzung durch Unfall, wieder in der Waisenanstalt aufgenommen; damals war sie völlig er-



scheinungsfrei. Stat. praes. 28./VI. 1912. Graziler Körperbau. Hautfarbe etwas blaß. Am Kinn und am Halse zwei lineäre Narben (nach dem oben erwähnten Unfalle); in diesen sind derbe Keloide entstanden. Beide Korneae jetzt vollständig klar; Sehvermögen gut. Gehör auch. Keine anderen Zeichen, welche mit ihrer Lues in Zusammenhang zu setzen wären. Geht in die Schule; soll nicht unter die besten Schüler zu rechnen sein, aber ist nicht als zurückgeblieben zu betrachten. W. R. negativ.

Die enorme Bedeutung der frühzeitigen, d. h. intrauterinen Behandlung geht aus den Auseinandersetzungen im vorigen Abschnitte dieser Arbeit unzweideutig hervor. Eine solche Behandlung war in diesem Falle nicht gegeben worden und es dauerte ja 1½ Jahr, bis das Kind Hg bekam. Daß in einem solchen Falle die nachfolgende kräftige Hg-Behandlung die Patientin gegen ein Rezidiv nicht schützen konnte, ist ja nicht zu verwundern. Einige Fälle, welche ähnliche Verhältnisse mit Hinsicht des zu späten Einsetzens der Behandlung aufweisen, sind Nr. 53, 62, 63 und 66. (Siehe die tabellarische Übersicht.)

Die Fälle (22, 35, 37) haben, wie aus der Übersicht hervorgeht, solche Erscheinungen dargeboten, welche auf einer syphilitischen Infektion beruhen können aber nicht müssen. In keinem dieser Fälle ist eine intrauterine Behandlung gegeben worden. Im Falle 22 ist eine serologische Untersuchung nicht möglich gewesen, in den zwei übrigen Fällen wurde die Seroreaktion bei wiederholten Untersuchungen konstant negativ befunden. Dies spricht selbstverständlich gegen die Annahme, daß die bei den beiden Kindern beobachtete, etwas mangelnde geistige Entwicklung auf ihre Syphilis zurückzuführen sei. In einem Falle lag Alkoholismus der Mutter vor.

Wir sehen also, daß nur ein Kind von den 26 in Frage stehenden ein sicheres Rezidiv bekommen hat (3·8%). Nach den Angaben von Sprinz sah Peiser Rezidive in ca. ⅓ der Fälle, Hochsinger dagegen bei 63% der von ihm behandelten Kinder.

Dies, man kann wohl sagen, glänzende Resultat des „Lilla Hemmet" ist wohl darauf zurückzuführen, daß die intrauterine und die chronisch intermittente Behandlung bei den meisten

der Patienten zielbewußt angewendet wurde. **In zehn von den gelungenen Fällen waren die kleinen Patienten schon im Mutterleibe spezifisch behandelt; in allen Fällen war die Fournier-Neisser-Welandersche Behandlung gegeben worden.**

Während des Aufenthaltes im „Lilla Hemmet“ also bei einer Periode der kongenitalen Syphilis, welche dem Sekundärstadium der erworbenen Lues entspricht, haben drei Kinder Rezidive gezeigt.

Nr. 41 hatte gegen das Ende des ersten Lebensjahres spezifische Erosionen am After und im Munde und ein Jahr später Papeln an der Stirn; die Mutter, gleichzeitig mit der Konzeption angesteckt, hatte nur eine Kur durchgemacht; der kleine Patient bekam „606“. (Siehe oben.)

Nr. 45. Mutter unbehandelt. Bekam im zweiten Lebensjahre Schleimpapeln in der Vulva und an den Tonsillen.

Nr. 28 wird etwas näher besprochen werden. Die Mutter hat drei Schmierkuren durchgemacht; während der Gravidität keine Behandlung. Das Kind bei der Geburt ausgetragen, symptomlos. Drei Wochen alt im Krankenhause St. Göran aufgenommen; blutigen Schnupfen, Leber- und Milzvergrößerung, Ikterus. Flecken und Papeln am Körper, muköse Papeln im Munde und in der Vulva; Atrophie. Nach 2 Hg-Kuren symptomenfrei; sechs Monate alt ins „Lilla Hemmet“ aufgenommen. Zwei Jahre vier Monate alt (23./XI. 1907), nachdem sie zusammen 9 Hg-Kuren bekommen und keine Erscheinungen gezeigt hatte, wurde sie unruhig, schlaflos, rollte den Kopf und den linken Arm bald nach rechts, bald nach links; Schwierigkeit sich selbst aufzusetzen; kein Fieber. 24./XI. Parese des unteren linken Fazialis, schlaff in den Beinen. 25./XI. Ord. JK. 30./XI. Paralyse des genannten Nervens; kann etwas gehen, doch parätisch und unsicher; kann sich nicht aufrichten. Im allgemeinen ruhig, rollt sie doch ab und zu den Kopf und den linken Arm, spricht unverwirrt, gibt auf die Umgebung acht. Tuberkulinprobe negativ. Ord. JK. + Hg. 21./X. Paralyse vermindert, Beweglichkeit in den Beinen vermehrt. 12./I. 1908 wesentliche Besserung. 10./II. geheilt. Unter fortgesetzter Hg-



Behandlung hat sie keine neuen Erscheinungen bekommen; gab bei wiederholten Untersuchungen negative W. R.; wurde entlassen und hatte sich 1912 im Juni (also 7 Jahre alt) zu einem geistig und körperlich normalen Kinde entwickelt.

Daß es sich hier um eine Meningitis luetica handelt, ist wohl fast sicher. Dafür sprechen vor allem die deutlichen Symptome und übrigens das gute Resultat der JK.- und Hg-Behandlung; gegen eine tuberkulöse Meningitis sprechen die Abwesenheit des Fiebers und die negative Tuberkulinprobe.

Nur drei von den 69 Kindern haben also während der ersten Lebensjahre klinische Rezidive gezeigt, d. i. ein Prozent von 4·35.

In gewissem Maße sind diejenigen Fälle mit den Rezidiven zu vergleichen, welche, ohne sichtbare Erscheinungen zu haben, nach mehreren negativen Proben eine positive W. R. bekommen, oder eine solche hartnäckig durch Jahre haben, trotzdem die Behandlung die ganze Zeit hindurch so kräftig wie möglich fortgesetzt wurde.

Zu dieser Gruppe gehören, streng genommen, 18 Kinder; von diesen sind indessen vier (62, 63, 65 und 66) noch allzu kurze Zeit (ungefähr ein Jahr) in Beobachtung gewesen, um mit in Betracht zu kommen. Nr. 53 ist ein schwerer Fall. Zuerst 2 Jahre und 4 Monate alt ins Asyl aufgenommen, vorher ungenügend behandelt, und Nr. 57 ist das schon oben erwähnte Mädchen, das, in der Waisenanstalt mit Salvarsan behandelt, vor der Aufnahme ins „Lilla Hemmet" zwei Rezidiven gezeigt hatte. Daß diese beiden Fälle hartnäckig positive W. R. geben sollten, war ja zu erwarten, und da sie beide, auf Grund der jetzt erwähnten Umstände Ausnahmen von den anderen Patienten machen, rechne ich sie nicht hier mit.

Die 12 übrigen Kinder verhalten sich wie folgt: Ein Knabe (Nr. 32) hatte, noch 5 Jahre alt, W. R. +++, keine intrauterine Behandlung; nach Hg-Behandlung negative Reaktion. Vier Kinder (26, 27, 30 und 33) reagierten positiv noch vier Jahre alt. In den Fällen 26 und 30 waren die Mütter nicht während der Schwangerschaft behandelt, im Falle 27 nur sehr schwach; das Kind Nr. 30 war bei der Aufnahme 2 Jahre 4 Monate alt. Alle diese Kinder reagierten

9*



indessen bei späteren Untersuchungen negativ; sie waren selbstverständlich erneuter Hg-Behandlung unterworfen worden. Die Kinder Nr. 43, 48, 50 und 55 hatten mit 2 Jahren noch positive W. R.; unter fortgesetzter spezifischer Behandlung wurde 43 und 50 im dritten Lebensjahre negativ, währenddem bei den zwei übrigen ein Umschwung der Reaktion noch nicht zu beobachten ist; nur im Falle 43 war die intrauterine Behandlung gegeben, in den anderen nicht; 43 und 50 waren 12 Monate alt und 55 11 Monate alt ins „Lilla Hemmet" aufgenommen worden. Schließlich ist zu erwähnen, daß die positive W. R. bei den Kindern Nr. 58 und 60 $1^1/_2$ Jahre nach der Geburt noch bestand, und bei dem Knaben Nr. 46 erst nach einem Jahre negativ wurde.

Nur vier Mütter wurden während der Schwangerschaft spezifisch behandelt, die übrigen acht nicht. Fünf Mütter waren serologisch untersucht, alle hatten positive W. R.

Wie aus dem jetzt Angeführten erhellt, sind die scheinbar ungünstigen Resultate der serologischen Untersuchungen in diesen 12 Fällen bei näherer Prüfung doch nicht so schlecht; teils war die intrauterine Behandlung nur in einigen Fällen gegeben und teils sind es ja Kinder, die erst in älteren Jahren ins „Lilla Hemmet" aufgenommen wurden und vorher entweder besonders schwere Symptome gezeigt hatten, oder ungenügende Behandlung bekommen hatten. Ohne Zweifel werden alle die kleinen Patienten, welche noch positiv reagieren, unter fortgesetzter Hg-Behandlung allmählich negativ werden, wie es schon mit den fünf ältesten Kindern geschehen ist.

Neunzehn andere Kinder sind mehrmals serologisch untersucht worden. Davon waren sechs bei der ersten Untersuchung schon lange Zeit antiluetisch behandelt worden; nur ein Kind (Nr. 39) hatte bei der ersten Untersuchung schwach positive W. R. — intrauterine Behandlung war nicht erfolgt; sowohl dieses als die fünf übrigen gaben bei allen folgenden Untersuchungen konstant negative Seroreaktion.

Die übrigen hierhergehörigen 13 Kinder wurden schon als Neugeborene serologisch untersucht. Acht Mütter waren während der Schwangerschaft spezifisch behandelt; nur drei Kinder (Nr. 47, 51, 64) hatten positive Reaktion, welche jedoch schnell



in eine negative überführt werden konnte. Nicht weniger als fünf Neugeborene reagierten negativ und verhielten sich so bei allen bisher vorgenommenen Untersuchungen (Nr. 44, 52, 68, 69, 70).

Die Kinder der fünf während der Schwangerschaft unbehandelten Mütter hatten bei der Geburt alle positive W. R., welche in diesen Fällen jedoch ziemlich leicht negativ wurde.

Die serologischen Untersuchungen im „Lilla Hemmet" haben also als Resultat ergeben, daß unter den Kindern, welche sich während längerer Zeit positiv verhielten, nur vier von zwölf (= 25%) intrauterin behandelt worden waren, während die entsprechenden Zahlen bei den serologisch negativ verlaufenden Fällen elf von neunzehn (= 60%) waren. Fünf von den acht Neugeborenen, welche intrauterin behandelt worden waren, reagierten von Anfang an negativ; alle die fünf dagegen, die auf diese Weise nicht behandelt worden waren, wurden mit positiver W. R. geboren.

Zusammenfassung.

Sollte ich jetzt einen Versuch machen, aus dem oben bearbeiteten Materiale einige Schlüsse betreffs der Schicksale der kongenital luetischen Kinder, d. i. der Prognose, zu ziehen, so wäre vor allem folgendes hervorzuheben:

1. Weder das Alter der maternen Syphilis noch die Erscheinungen der Mütter bei der Entbindung haben einen bestimmten Einfluß auf den Zustand des neugeborenen Kindes gezeigt (Tabelle I und II).

2. Die spezifische Behandlung während der Schwangerschaft hat dagegen einen außerordentlich günstigen Einfluß gezeigt. (Tabelle III.)

3. Eine durch Jahre fortgesetzte Behandlung ist jedoch notwendig, um Rezidive zu verhindern und die Seroreaktion dauernd negativ zu halten. Die Resultate einer solchen, wie sie aus den bisherigen Erfahrungen des „Lilla Hemmet" hervorgehen, sind außerordentlich gute gewesen: ein einziges Rezidiv auf 26 entlassene Kinder (längste Beobachtungszeit 13 Jahre) und nur 3 Rezidive auf 69 Patienten während des



Aufenthaltes im Asyle. Die intrauterine Behandlung hat auch auf den weiteren Verlauf der angeborenen Syphilis einen deutlich günstigen Einfluß sowohl klinisch als serologisch gezeigt.

Kasuistik.

Ältere Individuen.

Lues hereditaria tarda.

Fall 1. 70/1907. Ines Walborg A. 7 Jahre.

Von der Mutter wird nichts angegeben. St. pr. 18./III. 1907. Etwas imbecill. Tubera frontalia hervortretend. An den Mundwinkeln strahlenförmige Narben. Die Zähne zeigen fehlerhafte Implantation, nicht typisch Hutchinsonsche. Gehörvermögen etwas herabgesetzt. An den Vorderseiten der Tibiae können einige Unebenheiten palpiert werden. An beiden Augen Keratitis parenchymatosa und an dem linken Glaukom. Die positive W. R. nach sieben Hg-S.-Kuren schwächer und nach noch einer negativ.

Fall 2. 9/1909. Ellen Theresia H. 8 Jahre.

Die Mutter war 1895 (Nr. 419) im Krankenhause St. Göran wegen Primäraffekt an der Oberlippe antiluetisch behandelt; weitere Angaben fehlen. Die Patientin wurde am 7./I. 1909 im Krankenhause aufgenommen; hatte doppelseitige Keratitis parenchymatosa, sonst nichts; die Seroreaktion war positiv und blieb so trotz vier Hg-S.-Kuren während zweier Jahre.

Fall 3. 75/1908. Karl Axel Wilhelm W. 10 Jahre.

Die Mutter (186/1892) im Krankenhause St. Göran wegen ausgebreiteter sekundärsyphilitischer Erscheinungen gepflegt; war damals in Grossess; das manifest hereditärluetische Kind starb 11 Wochen alt. Im April 1893 totgeborenes Kind. 1895 im Juli ein Kind, welches 1899 gestorben ist. 1897 gebar sie den Patienten und 1901 ein Mädchen, das gesund sein soll.

Der Patient soll vor der jetzigen Krankheit keine Symptome von Lues aufgewiesen haben, und hat bei der Untersuchung doppelseitige Keratitis parenchymatosa und sonst nichts; die positive W. R. wurde erst nach sieben Hg-S.-Kuren schwächer, dann abwechselnd positiv und negativ; die letzte Untersuchung (26./X. 1911) ergab negative W. R.

Fall 4. 26/1908. Anna Greta O. 12 Jahre.

Die Mutter wurde am 4./XI. 1894 (Nr. 578) wegen frischer Syphilis im Krankenhause St. Göran aufgenommen, war gravid, bekam Hg-Behandlung und gebar 6./III. 1895 die Patientin, welche multiple Osteochondritiden zeigte. Sie erschien wieder 12 Jahre alt mit Iritis dx. und Keratitis parenchymatosa bil. Außerdem zeigte sie verschiedene entstellende Deformitäten der Extremitäten, genau entsprechend den Osteochondritiden, die sie als Säugling zeigte; Röntgenphotographie zeigt einen vollständigen Schwund der Beinsubstanz an diesen Stellen; nach vier



Hg-S.-Behandlungen wurde die Seroreaktion negativ befunden und war auch so im Mai 1912.

Fall 5. 441/1910. Gösta Robert H. 14 Jahre.

Keine anamnestische Angaben. Jetzt Keratitis parenchymatosa dx., Dentes Hutchinsoni und Periostitides tibiarum; positive W. R. Nach 0·2 Hata (intramuskulär) vorübergehende Abschwächung der Hemmung. Nach 3 Hg-Injektionskuren fortwährend positive W. R.

Fall 6. 38/1907. Ragnhild P. 14 Jahre.

Die Anamnese enthält nur negative Angaben. Jetzt doppelseitige parenchymatöse Keratitis, fehlerhafte Implantation der Zähne, sonst nichts. Nach 3 Mk.-Kuren und 4 Hg-S.-Kuren negative Seroreaktion.

Fall 7. 148/1912. Birger Karl F. 17 Jahre.

Die Mutter weiß nichts von einer luetischen Infektion, ist jetzt symptomfrei und hat negative W. R. Der Patient soll als neugeboren keine verdächtigen Lueserscheinungen gehabt haben, soll aber kränklich gewesen sein; die Zunge erkrankte bei 4 Jahren, die Augen bei 10. St. pr. Graziler Körperbau; allgemeine Hautfarbe graublaß; in den beiden Corneae Flecken nach ausgeheilter Keratitis parenchymatosa, Trübungen im linken Glaskörper. Ausgeprägte Sattelnase; Rhinitis atrophicans. Zähne sehr unregelmäßig mit bedeutenden Lücken zwischen einander. Die Zunge im ganzen vergrößert und verdickt, Dorsum von dichten, höckerigen, von tiefen Furchen begrenzten papillomatösen Wucherungen bedeckt; an den Seitenrändern graublauweiße, leistenförmige Epithelverdickungen, Stomatitis. Gehör ohne Bemerkung. Genitalia wenig entwickelt (soll niemals Erektionen oder Pollutionen gehabt haben). Herz und Lungen unverändert. Leber bedeutend vergrößert; untere Grenze in der Mamillarlinie 5 *cm* unter dem Brustkorbsrande; vordere Fläche grobhöckerig zu palpieren. Kein Albumen oder Zucker im Harne. Nervensystem (Reflexen) ohne Veränderungen. Intelligenz völlig normal. W. R. —. Drei Salvarsaninjektionen à 0·3 (intravenös) ohne sichtbare Wirkung.

Fall 8. 271/1909. Karl Johann S. 17 Jahre.

Anamnese negativ. Sattelnase; Perforatio septi, Rhinitis. Periostitis tibiae sin., positive W. R., welche nach acht Hg-Injektionskuren sich etwas schwächer zeigte.

Fall 9. 438/1909. Karl Bruno K. 18 Jahre.

Der Patient kann keine bestimmten anamnestischen Angaben machen. Abnehmendes Sehvermögen seit drei Jahren; seit einem Jahre Schwierigkeiten beim Gehen. St. pr.: Sattelnase und Perforation des Septum. Vollständige Amaurose; Atrophie beider nervi optici. Gehör gut, Dentes irregulares; Romberg positiv; Patellarreflexe rechts keine, links herabgesetzt; keine Parästhesien, keine lanzinierende Schmerzen. W. R. positiv. Trotz großer Mengen K. J. und Hg (acht Säckchenkuren) allmähliche Verschlimmerung des Zustandes. Nach 2 Jahren in Hemiplegia gestorben. Sektion: Hämorrhagia cerebri e. Ruptura A. basilaris.

Fall 10. 37/1911. Anna O. 28 Jahre.



Keine Angaben von der Mutter zu erhalten. Mit sieben Jahren Augen- und Ohrenkrank; vor einem halben Jahre geisteskrank; unter antiluetischer Behandlung fast vollständig gebessert. Jetzt keine Wahnvorstellungen u. ä. Klagt über Sausen im Kopfe. Trübungen der Hornhaut beiderseits; Gehör herabgesetzt. Tibiae uneben. Romberg positiv. W. R. +++.

Fall 11. 173/1891. Georg D. 22 Jahre.

Waisenkind. So lange er sich erinnern kann, hat er schlecht und nasal gesprochen. Beim ersten Aufenthalte im Krankenhause hatte er Perforation des harten und weichen Gaumens, Deformitäten der Epiglottis, chronisch-inflammatorische Veränderungen des Kehlkopfes, schlechtes Gehör und Atrophie der Testikeln. Wiederholte Hg-Behandlungen haben die Veränderungen nicht das Geringste beeinflußt; 1910 war die Seroreaktion negativ.

Fall 12. 210/1910. Sofia Charlotta J. 37 Jahre. Verheiratet.

Die Mutter soll während der Schwangerschaft an Lues gelitten haben; zwei jüngere Geschwister sollen gesund sein. 18 Jahre alt, Keratitis parenchymatosa und allmähliche Deformierung der Nase. 29 Jahre alt, verheiratet; nach einem Jahre ein Kind, welches nach 18 Tagen zugrunde ging. Kein Abort. Ein zweites Kind, jetzt $6^1/_2$ Jahre alt, ist symptomenfrei und gibt negative W. R. St. pr. Ausgeprägte Sattelnase, Perforation des harten Gaumens, Kornealflecke links und Auftreibungen beider Tibiae; W. R. +++.

Fall 13. Poliklinik 230/1912. Märta Sofia K. 24 Jahre. Verheiratet.

Die Mutter luetisch angesteckt während des Sommers 1887; bekam vier Hg-Injektionen. Patientin 8./IV. 1888 geboren, ausgetragen, ohne bestimmte luetischen Erscheinungen. Eine 1889 geborene Schwester starb im zweiten Lebensmonate an Bronchitis (?). Eine 1889 geborene Schwester soll immer gesund gewesen sein, ist jetzt erscheinungsfrei und gibt negative W. R.

Die Patientin selbst soll immer kränklich gewesen sein; kann keine direkte luesverdächtige Erscheinungen angeben. Defloriert (vom späteren Ehemanne) mit 17 Jahren (1905); gebar 15./III. 1906 eine tote luetische Frucht; 18./IV. 1907 luetische Fehlgeburt im siebenten Monate; 1908 wieder geschwängert; jetzt Hg-Kur: ausgetragenes symptomenfreies Kind, das jetzt keine anderen für Syphilis verdächtigen Symptome als eine Assymmetrie des Kopfes aufweist und negative W. R. gibt. Nachher keine Hg-Behandlung. 6./VIII. 1912 neue Geburt (= Fall Nr. 99). Kongenitalluetisches Kind.

St. pr. Graziler Körperbau, Hautfarbe blaß, an den Mundwinkeln feine strahlenförmige Narben, sonst kein einziges Zeichen von Lues; kein Leukoderma, keine lokale oder allgemeine Adenitis. Zähne unregelmäßig, aber sehr wenig. Sinnesorgane, innere Organe und Nervensystem ohne nachweisbare Veränderungen. W. R. +++.

Der Ehemann verneint syphilitische Infektion, hat keine Erscheinungen von Syphilis und negative W. R.

Patientin gibt bestimmt an, mit keinem anderen Manne als ihm verkehrt zu haben.



Neugeborene Kinder.[1])

Gruppe I.

A.

	Fall 14.		
58/1907.	Mathilda A. 40 Jahre. Köchin.		
Partus:	22./2. 1907.		
Inf.:	November 1906.		
Stat. pr.:	2./3. 1907. Sklerose lab. sup. + Adenit. + Roseola.	0	
54./1907.	Erik A.	L. H. 37	
Geboren:	22./2. 1907.		
Stat. pr.:	2./3. 1907. Koryza + Psor. plantaris + Pap. muc.		
	Fall 15.		
299/1911.	Wanja Maria J. 21 Jahre. Modistin.		
Inf.:	Anfang 1911.	0	
Partus:	11./8. 1911.		
Stat. pr.:	26./8. 1911. Pap. muc. vulv. + Adenit. univ.		26./8. 1911 +++
300/1911.	Erik Wilhelm J.		
Geboren:	11./8. 1911.		
Stat. pr.:	26./8. 1911. S-frei. Gew. 3900 *g*.		28./8. ++
	Fall 16.		
121/1911.	Elsa Paulina Viktoria K. 24 Jahre. Geschäftsgehilfe.		
Inf.:	Ende 1909. (Wahrscheinlich.)		
Partus:	18./5. 1910.	0	
St. pr.:	31./3. 1911. Pap. muc. ad anum. + Exanth. pap. univ. + Adenit. ing. + Pap. capillitii + Iritis dx.		12./4. +++
122/1911.	Inga Elsie K.		
Geboren:	18./5. 1910.	0	
Stat. pr.:	31./3. 1911. S-frei. Gut genährt.		31./3. +++

---

[1]) Die nachfolgenden kurzen Krankengeschichten sind der Übersichtlichkeit wegen in drei Kolumnen aufgestellt: die erste enthält die klinischen Daten, die zweite die Behandlung und die dritte die Seroreaktion. „*L. H.*" bedeutet, daß das Kind später ins „Lilla Hemmet" aufgenommen und unter dem betreffenden Nummer in der Tabelle zu finden ist.

	Fall 17.		
45/1903.	Ingeborg J. 24 Jahre. Dienstmädchen.		
Gravida:	Juli 1902.	0	
Inf.:	Oktober 1902.		
Partus:	17./2. 1903.		
Stat. pr.:	25./2. 1903. Pap. muc. vulv. + Leukoderma + Roseola.		
46/1903.	Linnea J.	L. H. 17.	
Geboren:	17./2. 1903.		
Stat. pr.:	25./2. 1903. Nicht ausgetragen. Atrophie, Gewicht 2100 *g*.		
	Fall 18.		
110/1900.	Helga Helena A. 25 Jahre. Fabriksarbeiterin.		
Inf.:	Frühjahr 1900.	0	
Partus:	2./7. 1900.		
Stat. pr.:	10./7. 1900. Sklerose + Adenitis + Roseola.		
111/1910.	Wilhelm A.	L. H. 3.	
Geboren:	2./7. 1900.		
Stat. pr.:	10./7. 1900. S-frei. Gewicht 3700 *g*. Koryza.		
	Fall 19.		
238/1909.	Elsa Alfrida R. 20 Jahre. Ehefrau.		
Inf.:	Juli 1909.		
Gravida:	Seit Februar 1909.	0	
Partus:	17./10. 1909.		
Stat. pr.:	9./12. 1909. Sklerosereste + Adenit. + Pap. muc. vulv. + Exanth. mac. pap. + Psoriasis plant. et palm.	10./12.—6./1. 1910 10 Sal. Hg. + 4 Mk. 14./2.—14./3. 10 Sal. Hg. + 2 Mk.	9./12. +++ 8./10. — 10./2. +++
	11./1. 1910. Leukoderma.		14./3. +++
239/1909.	Lucia Antoinette R.		
Geboren:	17./10. 1909.		
Stat. pr.:	9./12. S-frei.	0	9./12. — 8./1. 1910 — 10./2. —
	12./2. 1910. Mors in Bronchopneumonie.		
	Fall 20.		
252/1911.	Elna N. 30 Jahre. Köchin.		
Inf.:	1./5. 1911.		
Gravida:	Seit November 1910.	0	
Stat. pr.:	15./6. 1911. Skler. lab. dx. + Pap. muc. vulv. + Aden. ing. + Gravid. Mens. VIII.	16./6. Salvarsan 0·4 I.	16./6. +++
Partus:	7./7.		
Stat. pr.:	24./7. Sklerosereste + Papelr.	24./7. d:o. II.	23./7. +++

258/1911.	Hjalmar Gustav N.	L. H. 68.	
Geboren:	7./7. 1911. Ausgetragen. Gewicht 2750 *g*.		
Stat. pr.:	24./7. Atrophie + Lebervergrößerung. 27./10. Gewicht 6500 g.	24./7. — 8./9. Hg-Säckchen à $^1/_2$ *g* 40 Tage.	27./7. +++

Fall 21.

233/1911.	Fanny Maria L.		
Gravida:	Seit Januar 1911.		
Inf.:	Frühjahr 1911.		
Stat. pr.:	10./7. 1911. Sklerose + Pap. muc. vulv. et tons.	0·4 Salv. I 11./7.	1./8. +++
		dto. II 3./8.	24./8. +++
		dto. III 28./8.	
Partus:	11./9.		20./9. +++
		dto. IV 4./10.	
		dto. V 30./10.	1./11. +++
		dto. VI 17./2. 1912.	
232/1911.	Otto L.		
Geboren:	11./9. 1911.		
Stat. pr.:	22./9. 1911. Atrophie (Hepatitis) Gewicht 2400 *g*. Mors 25./9. Verblutung (Hemophili).		22./9. —

Fall 22.

141/1902.	Karolina A. 27 Jahre. Plätterin.		
Gravida:	Ende August 1901.		
Inf.:	Wahrscheinlich Nov. 1901.		
Stat. pr.:	2./1. 1902. Sklerose, Oedema dur. + Pap. trunci + Roseola.	Hg-Säckchen à 7 *g* 19 Tage.	
Partus:	18./5. 1902.		
Stat. pr.:	27./5. 1902. S-frei.		
142/1902.	Karl A.	L. H. 12.	
Geboren:	18./5. 1902.		
Stat. pr.:	2./6. 1902. Psoriasis plant. + Koryza. Gew. 3150 *g*.		

Fall 23.

127/1910.	Natalia A. 20 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Herbst 1909.		
Stat. pr.:	28./12. 1909. Sklerose, Oedema durum + papul.	28./12. 1909 bis 5./2. 1910 7 Mk. 1./3., 15./3., 29./3. Mk.	
Partus:	29./5. 1910.	14./6. Mk.	
Stat. pr.:	29./6. 1910. Leukoderma + Oedema lab. maj. dx.		28./6. +++

128/1910.	Josef Albin A.	L. H. 46.	
Geboren:	29./5. 1910. Gewicht bei der Geburt beinahe 3000 *g*.		
Stat. pr.:	29./6. Exanthema papulosum.		
	22./9. S-frei.		

Fall 24.

102/1901.	Emma E. 23 Jahre. Fabriksarbeiterin.		
Inf.:	Anfang 1901.		
Stat. pr.:	12./4. 1901. Sklerose. Roseola pap. muc. vulv. et ani.	Hg-Säckchen à 6 *g* 40 Tage.	
Partus:	7./6. 1901.		
103/1901.	Elsa E.	L. H. 18.	
Geboren:	7./6. 1901.		
Stat. pr.:	14./6. 1901. S-frei.		

Fall 25.

202/1908.	Ellen J. 31 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Frühjahr 1908.		
Stat. pr.:	18./6. 1908. Sklerose.	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage + 4 Sal. Hg.	
Partus:	2./8. 1908.		
203/1908.	Ella J.	L. H. 40.	
Geboren:	2./8. 1908.		
Stat. pr.:	10./8. 1908. S-frei.		

Fall 26.

339/1908.	Therese W. 23 Jahre. Plätterin.		
Inf.:	Wahrscheinlich vor 2 Monat.		
Gravida:	Seit 5 Monaten.		
Stat. pr.:	1./12. 1908. Sklerose, Roseola.	5./12.—20./12. 6 Sal. Hg. 16./12.—23./1. Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage.	2./12. +++
	1./3. Erysipelas faciei.		3./2. 1909 —
Partus:	2./3.		
	6./3. Mors in Septikämie.		
68/1909.	Ungetauft W.		
Geboren:	2./3. 1909. Ausgetragen.		
Stat. pr.:	2./3. Gut genährt. Keine Zeichen von Syphilis. Septikämie. Mors 5./3.		



B.

Fall 27.

223/1908.	Anna H. 26 Jahre. Arbeiterin.		
Inf.:	Wahrscheinlich Januar 1908.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Partus:	24./8.		
Stat. pr.:	1./9. Roseola, Psoriasis plant.	2./9.—9./10. 20 Mergandol à 1 *ccm*	
			9./11. —
		13./11.—4./12. 5 Mk.	
	14./1. 1909. Leukoderma erschienen.		
		27./1.—12./3. Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage.	
	12./5. Mors in Peritonitis.		29./3. —
224/1908.	Margareta H.		
Geboren:	24./8. Ein Monat zu früh.		
Stat. pr.:	1./9. S-frei (?).	1./9.—10./10. Hg-Säckchen à 0·5 *g* 40 Tage.	
			9./11. —
		25./11.—7./1. Hg-Säckchen à 1 *g* 40 Tage.	
			15./2. 1909 —
		13./2.—28./3. dto.	30./3. —
			26./4. —
		5./7.—13./8. dto.	7./7. —
	1./1. 1910. Mors in Bronchopneumonie.		6./10. —

Fall 28.

68/1910.	Tekla, A. 29 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Wahrscheinlich gleichzeitig mit der Konzeption.		
Gravida:	Seit Mitte August 1909.		
Partus:	28./3. 1910.		
Stat. pr.:	8./4. Pap. muc. vulv. + mac. pigment. post. pap. muc. vulv.		9./4. +++
		8./4.—19./5. Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage.	
69/1910.	Ellen A.		
Geboren:	28./3. 1910. Ausgetragen. Gewicht 2950 *g*.		
Stat. pr.:	8./4. S-frei.		9./4. +++
		14./4. Hg-Säckchen à $^1/_2$ *g* 4 Tage.	
	23./4. Mors in Erysipelas.		

Fall 29.

420/1911.	Hilma V. S. 23 Jahre. Geschäftsgeh.		
Inf.:	Wahrscheinlich vor einem Jahre.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Partus:	Vor 5 Monaten.	0	
Stat. pr.:	10./11. 1911. Pap. muc. vulv. + Adenit. bilat. ing. et mastoid. + Alopec. specif.	13./11. Salvarsan 0·4 I. 5./12. dto. II. 18./12. dto. III.	
			27./12. +++
		15./1.1912 dto. IV.	
			22./1. +++
	2./2. S-frei.		
421/1911.	Folke Helmer S. 5 Monate.		
Geboren:	Ein Monat zu früh. Ausschlag seit 7 Wochen.		
Stat. pr.:	10./11. Exanth. mac. pap. univ. + Pap. muc. oris + Laryngit. Gewicht 4225 *g*.	20./11.—30./12. Hg-Säckchen à 1 *g* 40 Tage + Hydr. c. creta 0·05 × 3.	27./12. +++
	10./1. Varicellae. 24./1. Morbilli. 1./2. Mors.		

Fall 30.

150/1900.	Ada Juliana K. 27 Jahre. Gärtnerin.		
Inf.:	Wahrscheinlich Ende 1899.		
Partus:	8./9. 1900.		
Stat. pr.:	16./9. 1900. Pap. muc. vulv.		
151/1900.	Karl Oskar K.	L. H. 6.	
Geboren:	8./9. 1900.		
Stat. pr.:	16./9. 1900. Ikterus. Hepatitis.		

Fall 31.

277/1909.	Ebba Charlotta H. 18 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Wahrscheinlich Frühjahr 1909.		
Partus:	2./11. 1909.		
Stat. pr.:	2./2. 1910. Großfleckige Roseola + Pap. corporis + Erosiones tonsill. + undeutliches Leukoderma.	4./2.—8./3. 1910. 10 Sal. Hg. + 4 Mk.	8./2. +++
	14./4. Deutliches Leukoderma.		
278/1909.	Sven Gustav H.	L. H. 44.	
Geboren:	2./11. 1909.		
Stat. pr.:	18./11. Schnupfen, übrigens S-frei.		

Fall 32.

	Agnes Cecilia E. 17 Jahre.		
Inf.:	Ende 1910.		
Partus:	17./8. 1911.		
Stat. pr.:	26./8. 1911. Exanth. papulos. + Pap. muc. vulv.		
	Eugen E.	L. H. 65.	
Geboren:	17./8. 1911.		
Stat. pr.:	26./8. 1911. Koryza + Exanthema papul.		26./8. 1911 +++

Fall 33.

236/1908.	Alma J. 24 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Wahrscheinlich vor 1 Jahr.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Partus:	Anfang Dezember 1907.		
Stat. pr.:	21./2. 1908. Pap. vulv. et ani + Leukoderma.	22./2.—4./4. 1910 Sal. Hg. + 4 Mk. 5./5.—30./5. 6Mk. Während des August 7 Mk.	
	8./9. S-frei.		9./9. — 9./11. —
237/1908.	Lars Gunnar J. 2½ Monate. 14 Tage nach der Geburt Ausschlag an den Nates und schwerer Schnupfen.		
Stat. pr.:	21./2. 1908. Großfleckiges Roseola + Psoriasis plant. + Pseudoparalysis.	21./2.—31./3. Hg-Säckchen à 1 *g* 40 Tage. 4./5.—12./6. dto. Während des August 30 Hg-Säckchen.	
	8./9. S-frei.	30./9.—9./11. Hg-Säckchen à 1 *g* 40 Tage.	9./9. +++ 9./11. —

Fall 34.

258/1904.	Hilma Sophie O. 28 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Frühjahr 1904.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	24./11. 1904. Pap. muc. vulv. + Adenitis + Leukoderma.	Hg-Säckchen à 8 *g* 20 Tage.	
Partus:	5./1. 1905.		
10/1905.	Ruth O.	L. H. 27.	
Geboren:	5./1. 1905. Ein Monat zu früh.		
Stat. pr.:	14./1. S-frei. Gewicht 2000 *g*.		



Fall 35.

250/1899.	Hulda Maria W. 20 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Anfang 1899.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	24./7. 1899. Skleroserestе + Pap. muc. vulv. + Pap. diss.	Hg-Säckchen à 5 g. Merkuriol 40 Tage.	
Partus:	28./10. 1899.		
Stat. pr.:	12./11. 1899. Angina papulosa.		
251/1899.	Wera W.	L. H. I.	
Geboren:	28./10. 1899.		
Stat. pr.:	12./11. 1899. S-frei. Gewicht 2650 g.		

Fall 36.

126/1906.	Anna Sophie H. 26 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Ende 1905.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	24./1. 1906. Sklerose + Papulae + Roseola.	Hg-Säckchen à 8 g 30 + 13 Tage.	
Partus:	26./5. 1906.		
125/1906.	Arnold H.	L. H. 31.	
Geboren:	26./5. 1906. S-frei.		

Fall 37.

194/1904.	Edla S. 28 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Herbst 1903.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	16./5. 1904. Pap. muc. vulv. ani et tons + Adenitis + Erythema papul. + Psor. plant. + Leukoderma.	Hg-Säckchen à 8 g 40 + 40 Tage.	
Partus:	13./9. 1904.		
Stat. pr.:	20./9. 1904. Leukoderma.		
195/1904.	Marta S.	L. H. 25.	
Geboren:	13./9. 1904.		
Stat. pr.:	20./9. 1904. S-frei.		

Fall 38.

251/1908.	Eva Ö. 21 Jahre. Näherin.		
Inf.:	Mitte Dezember 1907.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	2./5. 1908. Großfleckige Roseola + Pap. muc. vulv. et ani + Psoriasis plant. + Eros. tons. + Leukoderma + Graviditas mens. V.	4./5.—30./5. 10 Sal. Hg. + 4 Mk. 29./6.—8./8. Hg-Säckchen à 8 g 40 Tage.	
Partus:	8./9. 1908.	21./9.—1./11.	
Stat. pr.:	17./9. Leukoderma übrigens S-frei.	Hg-Säckchen à 8 g 40 Tage. 8./12.—7./1. 1909 7 Mk.	31./10. — 4./2. —



252/1908.	**Valdemar Ö.**		
Geboren:	8./9. 1908.		
Stat. pr.:	17./9. S-frei.	21./9.—1./11. Hg-Säckchen à 0·5 *g* 40 Tage.	31./10. —
		7./12.—16./1. dto.	4./2. 1909 —

Fall 39.

233/1907.	**Elvira A. 22 Jahre. Näherin.**		
Inf.:	Anfang 1907.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	11./2. 1907. Sklerose + Oedema durum + Adenitis + Roseola.	2 Inj.-Kuren + 40 Hg-Säckchen à 8 *g*.	
Partus:	13./9. 1907.		
234/1907.	**Bertil A.**		
Geboren:	13./9. 1907.		
Stat. pr.:	27./9. S-frei.		
Mors:	18./2. 1909 in Bronchitis.		

Fall 40.

118/1912.	**Beda Wilhelmina S. 23 Jahre. Dienstmädchen.**		
Inf.:	September 1911.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	15./12. 1911. Pap. muc. vulv. + Adenitis inguinalis + Leukoderma.	V. Salvarsan à 0·4 18./12., 5./1., 20./1., 9./3., 4./4.	15./12. +++
			10./4. +++
		4 Mk. 16./4.—2./5.	
Partus:	6./5. 1912.		
Stat. pr.:	14./5. Leukoderma colli.		14./5. +
		22./5.—1./6. 3 Mk.	
			30./5. —
114/1912.	**Erik Birger S.**		
Geboren:	6./5. 1912.		
Stat. pr.:	14./5. S-frei.		14./5. —
	Gewicht 2700 *g*.	14./5.—23./6. Hg-Säckchen à $^1/_2$ *g*.	30./5. —

Fall 41.

417/1911.	**Anna Ottilia M. 22 Jahre. Arbeiterin.**		
Inf.:	Anfang 1911.		
Gravida:	Seit Ende Januar 1911.	0	
Stat. pr.:	28./8. 1911. Pap. muc. vulv. + Polyadenit. + großfleckige Roseola + Graviditas Mens. VII.	30./8. Salv. 0·4 I	30./8. +++
			20./9. +++
		29./9. dto. II	13./10. +++
Partus:	29./10.		
Stat. pr.:	9./11. S-frei.		
418/1911.	**Talis M.**	L. H. 70.	
Geboren:	29./10. 1911. Ausgetragen. S-frei. Gewicht 3220 *g*. 17./3. Gewicht 5650 *g*.		

Fall 42.

82/1911.	Alfrida Kristina A. 23 Jahre. Kellnerin.		
Inf.:	Etwa 1./6. 1910.		
Gravida:	Gleichzeitig.	0	
Stat. pr.:	6./12. 1910. Pap. muc. vulv. + Exanth. maculo-papul. + Graviditas Mens. VI.	7./12.—16./1. Hg-Säckchen à 8 g 40 Tage.	7./12. +++
Partus:	25./2. 1911.		10./3. +++
		16./3.—10./4. 6 Mk.	
83/1911.	Margareta Alfrida A.		
Geboren:	25./2. 1911. Ausgetragen.		
Stat. pr.:	6./3. S-frei. Gewicht 3100 g.		10./3. +++
	7./4. Mors in Pneumonie.	16./3.—31./3. Hg-Säckchen à 1 g.	

Fall 43.

114/1908.	Regina Olivia W. 34 Jahre. Waschfrau.		
Inf.:	August 1907.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	9./3. 1908. Sklerose + Roseola + Pap. muc. ani.	Hg-Säckchen à 8 g 40 Tage	
Partus:	28./4. 1908.	+ 4 Sal. Hg.	
			9./11. 1900 —
115/1908.	Gösta W.	L. H. 41.	
Geboren:	28./4. 1908. 5 Wochen zu früh.		
Stat. pr.:	5./5. 1908. Atrophie. Gewicht 2050 g.		

Fall 44.

1/1912.	Lilly Helena S. 10 Jahre. Die Mutter infiziert 1901, gleichzeitig mit ihrer Schwangerschaft, während welcher sie mit Hg behandelt wurde. Pat. bei der Geburt Pap. ad anum. Hg-Säckchen-Kur.	
Stat. pr.:	2./1. 1912. Dentes Hutchinsonii.	2./1. +++

Fall 45.

87/1912.	Emma Theresia E. 25 Jahre. Telephonistin.		
Inf.:	Wahrscheinlich seit Nov. 1910.		
Gravida:	Gleichzeitig.	0	
Stat. pr.:	17./6. 1911. Pap. muc. vulv. + Adenit. ing. bil.	19./6. Salv. 0·4 I 11./7. dto. II 3./8. dto. III	19./6. +++ 8./7. +++ 1./8. +++ 30./8. +++
Partus:	19./8. 29./8. S-frei.		
306/1911.	Göta E.		
Geboren:	19./8. Ausgetragen. Gewicht 4300 g.		30./8. +
Stat. pr.:	29./8. S-frei.		

Fall 46.

70/1912.	Lucia Sofia L. 38 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Juni 1911.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	17./11. 1911. Pap. muc. vulv. et ani, linguae, Psoriasis plantaris, Polyadenitis.	21./11. 1911 0·4 Salvarsan I 6./12. dto. II 5./2. dto. III 12./2. dto. IV	
Partus:	11./3.		2./3. —
Stat. pr.:	18./3. S-frei. 28./3. Neurorezidiv. (Neuritis accustica).		18./3. ++
		4./4.—19./5. 4 Sal.Hg.+ 7 Mk.	
			30./5. —
71/1912.	Knut Oskar Wilhelm L.		
Geboren:	11./3.		
Stat. pr.:	18./3. S-frei. Gewicht 3800 g.	24./3.—11./5. Hg-Säck. à $^1/_2$ g 40 T.	18./3. +++ 30./5. +++

Fall 47.

63/1908.	Ada Juliana F. 30 Jahre. Näherin.		
Inf.:	Frühjahr 1907.		
Gravida:	Mai 1907.		
	Im Herbst Ausschlag im Unterleibe, an Kopf, Brust und Rücken.	Nov.-Dez. 8 Hg-Inj.	
Partus:	13./3. 1908.		
Stat. pr.:	13./3. 1908. Leukoderma.	15./3.—14./4. 7 Mk.	
64/1908.	Aino Matti F.		
Geboren:	13./2. 1908.		
Stat. pr.:	13./3. 1908. Roseola + Pap. faciei.	14./3.—28./4. Hg-Säckchen à 1 g 40 Tage. 29./5.—7./7. dto. 30./7.—7./9. dto.	
	28./10. 1908. S-frei.		26./10. +++

Fall 48.

308/1911.	Elisabeth Sofia G. 18 Jahre. Kellnerin.		
Inf.:	Dezember 1910.		
Gravida:	Seit Januar 1911.	3 Hg-Injektionen + 17 Einreib.	10./6. —
Stat. pr.:	3./8. Leukoderma + Adenitis ing. bil.	5./8. Salv. 0·4 I	4./8. —
Partus:	22./8.		
Stat. pr.:	31./8. Leukoderma + Adenit.		6./9. +
309/1911.	Runo Theodor G.		
Geboren:	22./8. Zwei Monate zu früh. Gewicht 1900 g.		
Stat. pr.:	31./8. 1911 Atrophie. Ikterus. Lebervergrößerung. Mors 20./9. 1911.		

Gruppe II.

A.

Fall 49.

75/1912.	Agnes Margareta N. 23 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Im Herbst 1909.	0	
Stat. pr.:	29/7. 1910. Exanth. pap. univ. + Iritis sin. + Eros. tons.	30./7.—14./9. 15 Hektin à 0·20	
Gravida:	Seit September 1911 (?).		14./9. +
Stat. pr.:	28./12. 1911. S-frei.		2./1. +++
		10./1. Salv. 0·4 I	
		24./1. dto. II	
Partus:	31./3.		10./4. +++
76/1912.	Karl Axel N.		
Geboren:	31./3. 1912. Ein Monat zu früh. Gewicht 2250 *g*.		
Stat. pr.:	9./4. Atrophie.		10./4. +
	19./4. Mors in Bronchopneumonie.		

Fall 50.

285/1911.	Sigrid Valborg O. 21 Jahre. Kellnerin.		
Inf.:	Frühjahr 1910.		
Stat. pr.:	19./8. 1910. Roseola + Psoriasis plant. + Pap. muc. vulv.	20./8.–17./9. 15 Hektin à 0·10	28./8. +++
			22./8. +
			30./8. +++
			17./9. +++
			8./10. +++
Partus:	7./8. 1911.	1911 im Jan. und März 2 Mk.	
Stat. pr.:	17./8. S-frei.		17./8. +++
		17./8. Salv. 0·4 I	
			6./9. +++
			4./10. +++
		6./10. Salv. 0·4 II	
286/1911.	Mary Valborg O.		
Geboren:	7./8. 1911. Ein Monat zu früh.		
Stat. pr.:	17./8. Exanth. pap. univ. + Pap. muc. oris. + Hepatitis + Splenitis + Osteochondritides.	17./8. Salv. 0·01	17./8. +++
	Temperatur 35°.		
	18./8. Mors.		

Fall 51.

105/1901.	Johanna B. 22 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Mitte 1900.		
Stat. pr.:	18./12. 1900. Pap. muc. vulv. + Exanth. mac. pap. univ.	Hg-Säckchen à 6 *g* 40 + 40 Tage.	
Partus:	14./6. 1901.		

106/1901.	Sven B.	L. H. 9.	
Geboren:	14./6. 1901.		
Stat. pr.:	22./6. S-frei. Gewicht 3180 g.		
	Fall 52.		
191/1905.	Anna Maria R. 26 Jahre. Fabriksarbeiterin.		
Inf.:	Mai 1904.		
		Drei Schmierkuren.	
Partus:	15./8. 1905.		
Stat. pr.:	6./10. 1905. Leukoderma.		
190/1905.	Greta R.	L. H. 29.	
Geboren:	15./8. 1905.		
Stat. pr.:	6./10. 1905. S-frei.		
	Fall 53.		
	Elin Martina B. 24 Jahre. Geschäftsgehilfe.		
Inf.:	Anfang 1905.		
		Hg-Säckchen à 8 g 45 Tage.	
Gravida:	Anfang 1906.	dto. 40 Tage.	
Stat. pr.:	23./6. 1906. Roseola annulata.		
Partus:	5./9. 1906.		
	Ella B.	L. H. 34.	
Geboren:	5./9. 1906.		
Stat. pr.:	13./9. 1906. S-frei.		
	Fall 54.		
261/1909.	Anna Josefina E.		
Inf.:	Mai 1908.		
Stat. pr.:	20./8. 1908. Sklerose, Oedema durum, Adenitis, Roseola, Pap. muc. + Eros. tons. + Pap. muc. vulv.	22./8.—19./9. 10 Sal. Hg. + 4 Mk. Im März 2 Mk.	
Gravida:	Im Januar 1909.		
Stat. pr.:	16./6 1909. Leukoderma.	16./6.—26./7. Hg-Säckchen à 8 g 40. Tage.	18./6. +++
		10./9.—21./10.dt.	11./9. +++
Partus:	25./10. 1909.		25./10. +++
262/1909.	Alf Uno E.	L. H. 47.	
Geboren:	25./10. 1909. Ausgetragen.		
Stat. pr.:	2./11. 1909. S-frei.		8./11. —
	Fall 55.		
	Mathilda O. 25 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Ende 1910.		
Stat. pr.:	23./2. 1911. Exanth. mac. pap. + Pap. muc. vulv. + Adenit.	3 Inj.-Kuren.	
	Sten O.		
Geboren:	15./11. 1911.		
Stat. pr.:	21./2. 1912. S-frei.		21./2. 1912 —

Fall 56.

	Fanny K. 23 Jahre. Dienstmädchen.	
Inf.:	Vor ungefähr einem Jahre.	
Stat. pr.:	23./1. 1908. Pap. mac. ani + pap. Syphilid.	4 Injektionen + Hg-Säckchen à 8 g 40 Tage.
Partus:	20./3. 1908.	
	Margit K.	
Geboren:	20./3. 1908.	
Stat. pr.:	26./3. 1908. Atrophie. Mors 30./7. 1908 in Gastro enteritis. Sektion: keine Zeichen von Syphilis.	

Fall 57.

80/1903.	Carolina Sofia N. 32 Jahre. Fabriksarbeiterin.	
Inf.:	Herbst 1901.	
Stat. pr.:	24./2. 1902. Pap. muc. vulv. et ani + Leukoderma.	Hg-Säckchen à 8 g 40 Tage. dto. 15 Tage. 100 Hg-Pillen.
Gravida:	August 1902.	
Partus:	23./3. 1903.	
Stat. pr.:	31./3. 1903. Leukoderma.	
81/1903.	Gustav N.	L. H. 19.
Geboren:	23./3. 1903.	
Stat. pr.:	31./3. 1903. S-frei. Gewicht 2350 g.	Hg-Säckchen à 1/2 g 50 Tage.
Stat. pr.:	22./8. Exanth. pap. + Koryza.	

Fall 58.

	Hilma Constantia G.	
Inf.:	Vor 1 1/2 Jahren.	3 Schmierkuren.
89/1905.	Dagmar G.	L. H. 28.
Geboren:	16./4. 1905.	
Stat. pr.:	27./5. 1905. Koryza + Exanth. mac. pap. + Pap. muc. vulv. et oris. Gewicht 2925 g.	

Fall 59.

	Julia Idalia Ch. 25 Jahre. Dienstmädchen.	
Inf.:	Wahrscheinlich Anfang 1898.	
Partus:	31./5. 1899.	
Stat. pr.:	7./9. 1899. Psoriasis plant. + Leukoderma.	1 Schmierkur.
	Erik Ch.	L. H. 2.
Geboren:	31./5. 1899.	
Stat. pr.:	7./9. 1899. Atrophie, Impetigo cont.	



Fall 60.

190/1908.	Arvida K. 25 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Wahrscheinlich im Herbst 1906.		
Gravida:	Von Mai 1907.		
Partus:	5. Januar 1908.	0	
Stat. pr.:	11./2. 1908. Pap. muc. vulv. + Leukoderma + Psoriasis palm. et plant. + Iritis.	19./2.—17./3. 10 Sal. Hg. + 4 Mk. 25./5.-25./4. 7 Mk.	
191/1908.	Oscar Fabian K.		
Geboren:	5./1. 1908. Ausgetragen. 3 Wochen nach der Geburt Ausschlag.		
Stat. pr.:	11./2. 1908. Exanth. mac. pap. univ.		

B.

Fall 61.

	Emma Wilhelmina L. 27 Jahre. Kellnerin.		
Inf.:	Herbst 1899.	0	
Stat. pr.:	1899. Sklerose. Ausschlag.		
Partus:	15./2. 1902.		
	Harriet L.	L. H. 16.	
Geboren:	15./2. 1902.		
Stat. pr.:	13./5. 1902. Exanth. pap. + Koryza.		

Fall 62.

290/1911.	Olga Maria K. 21 Jahre. Kellnerin.		
Inf.:	Im Herbst 1908.	Febr.-April 1909 2 Hg-Inj.-Kuren.	24./5. ++ 7./9. +
		1 Hg-Inj.-Kur	15./9. +++ 28./10. —
Gravida:	Seit März 1910.		
Partus:	11./12. 1910.		
Stat. pr.:	10./3. 1911. Leukoderma.		4./3. +
		16./3.—15./4. 7 Mk.	18./5. —
90/1910.	Sven Viktor Emanuel K.	L. H. 58.	
Geboren:	11./12. 1911. 3 Wochen zu früh. Gewicht 3600 *g*.		
Stat. pr.:	10./3. 1911. Atrophie + Koryza.		11./3. +++

Fall 63.

	Stina P. 29 Jahre.		
Inf.:	Anfang 1909.	5 Inj.-Kuren.	
Partus:	28./7. 1911.		
Stat. pr.:	21./8. 1911. S-frei.		

	Sonja P.	L. H. 64.	
Geboren:	28./7. 1911.		
Stat. pr.:	21./8. 1911. S-frei.		21./8. 1911 +++
	Fall 64.		
429/1911.	Signe F. 27 Jahre. Köchin.		
Inf.:	Wahrscheinlich 1909.	0	
Stat. pr.:	28./9. 1910. Pap. lichenoid. et aggregat. auf den Beinen.	28./9. Salv. 0·45 I.	28./9. ++ 8./10. ++ 15./10. ++ 7./11. — 12./12. — 18./1. 1911 +
		7./2. Salv. 0·60 II	7./2. + 1./3., 8./3., 15./3., 23./3., 20./4., 28./5., 29./6. —
Partus:	Anfang September 1911.		
Stat. pr.:	14./11. 1911. S-frei.		15./11. +++
430/1911.	Roland F. 2 Monate.		
Stat. pr.:	Koryza, Psoriasis plant. et palmaris. Gewicht 17./11. 4800 *g*.	16./11. Hg-Säckchen à 1 *g* 17 Tage.	15./11. +++
11/1912.	Mors in Bronchopneumonie. Sektion: Hepatitis interstitialis luetica.		
	Fall 65.		
131/1908.	Eleonora A. 37 Jahre. Näherin.		
Inf.:	1906.	6 Inj.-Kuren.	
Partus:	21./5. 1908.	6./6.—15./7. Hg-Säck. à 8 *g* 40 T.	
Stat. pr.:	27./5. 1908. S-frei.		10./10. — 27./2. 1911 —
132/1908.	Ebba Karola A.		
Geboren:	21./5. 1908.		
Stat. pr.:	27./5. S-frei.	6./6.—17./7. Hg-Säck. à 0·5 *g* 40 T.	
	Fall 66.		
151/1907.	Jenny S. 27 Jahre. Näherin.		
Inf.:	Mitte 1905.	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage + 11 Injektionen während der Grossesse.	
Partus:	1./4. 1907.		
Stat. pr.:	19./7. 1907. S-frei.		
152/1907.	Harriet S.	L. H. 35.	
Geboren:	1./4. 1907.		
Stat. pr.:	19./7. 1907. Koryza.		

	Fall 67.		
138/1909.	Anna Ö. 30 Jahre. Ehefrau.		
Inf.:	1907.		
Stat. pr.:	15./8. 1907. Pap. muc. vulv. + Exanth. papulat.	15./8.—18./9. 6 Atoxyl. à 0·40 + 6 Sal. Hg. 2 Inj.-Kuren à 7 Mk. 1 Inj.-Kur à 7 Mk. + einige Inj.	
Partus:	18./3. 1909.		
Stat. pr.:	3./6. S-frei.	4./6.—23./6. Hg-Säckchen à 8 *g* 19 Tage. 21./9., 26./9. 2 Mk.	5./6. —
139/1909.	Edvard Ö.		4./10. +++
Geboren:	18./3. 1909. Eine Woche nach der Geburt Schnupfen. 30./5. Ausschlag.		
Stat. pr.:	3./6. 1909. Exanthema mac.-papulos. univ. + Koryza + Rhagad ani.	Hg-Säckchen à 1 *g* 19 Tage.	
		Mehrere Hg-Kuren.	11./10. +++ 24./10. +++ 23./5. +++ 25./8. +++ 10./1. 11 +++
	Fall 68.		
81/1909.	Eva Maria K. 25 Jahre. Kellnerin.		
Inf.:	1907.	84 Mergalkapseln + 10 Sal. Hg. + 4 Mk. + Hg-Säckchen à 8 *g* 28 T.	
Partus:	9./3. 1909.		
Stat. pr.:	16./3. 1909. Leukoderma.		
82/1909.	Gustav K.	L. H. 43.	
Geboren:	9./3. 1909.		
Stat. pr.:	16./3. Koryza.		
	Fall 69.		
	Ellen J. 40 Jahre.		
Inf.:	Ende 1908.	3 Inj.-Kuren.	
Stat. pr.:	April 1910. Papul. aggregat.		?/4. 1910. +++
Partus:	21./11. 1910.		
	Dagmar J.	L. H. 51.	
Geboren:	21./11. 1910. S-frei.		2./3. 1911 +++

Fall 70.

14/1910.	Maria K. 30 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	1907.	7 Inj.-Kuren, die letzte 7./10. 1909.	
Partus:	29./11. 1909.		
Stat. pr.:	15./1. 1910. Leukoderma + Narben nach Pap. muc. vulv.	24./1.—24./2. 1910 10 Asurol + 4 Huile grise.	15./1. +++
			1./3. ++ 9./4. ++
		11./4.-12./5. 7 Mk.	9./6. —
		6./7.—5./8. 7 Mk.	15./8. —
		1./10.-1./11. 7 Mk.	
15/1910.	Gösta K.		
Geboren:	29./11. 1909. Ausgetragen. Gewicht 2780 *g*.		
Stat. pr.:	15./1. 1910. Exanth. pap. + Koryza + Rhagad oris.	15./1.—25./2. Hg-Säckchen à 1/2 *g* 40 Tage.	15./1. +++ 2./3. +++
		11./4.—20./5. Hg-Säckchen à 1 *g* 40 Tage.	9./4. +++ 9./6. +++
		6./7.—14./8. dto.	15./8. +
		16./8. Salvarsan 0·03 (intram.)	30./8 +
		5./9.—14./10. Hg-Säckchen à 1 *g* 40 Tage.	8./9. + 23./9. +++ 6./10. ++ 29./10. — 2./11. + 26./1. 11 +++

Fall 71.

191/1909.	Ida L. 21 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Januar 1907.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Partus:	3./8. Die Frucht während der Entbindung gestorben; bei der Obduktion keine luetischen Symptome.		
Stat. pr.:	10./8. Pap. muc. vulv. + Leukoderma.	11./8.—4./9. 9 Atoxyl + 6./9.—20./9. 6 Sal. Hg.	
Partus:	21./6. 1909.		
Stat. pr.:	20./7. 1909. Leukoderma.	29./7.—25./8. 10 Sal. Hg. + 4 Mk.	30./7. +++ 4./9. +++ 28./9. +++ 18./10. +++

		20./10.-19./11.7Mk.	4./1.1910 ++
	21./4. S-frei.	3./1.10-7./5. 7Mk.	24./4. ++
		27./4.-27./5.7Mk.	6./6. —
			14./10. —
191/1909.	Oskar Ferdinand L.		
Geboren:	21./6. 1909.		
Stat. pr.:	28./7. 1909. Exanth. pap. univ. + Rhagad oris + Koryza + Hepatitis.	28./7.—7./9. Hg-Säckchen à 0·5 g 40 Tage.	30./7. +++ 7./9. +++ 28./9. +++ 19./10. +++
		20./10.-28./11. dt.	4./1.10 +++
		8./1.—17./2. dto. à 1 g 40 Tage.	23./2. +++ 28./4. +++
		27./4.—5./6. dto. à 1·5 g 40 Tage.	6./6. +++ 9./9. + 14./10. +++

Fall 72.

52/1902.	Elin Maria J. 28 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Anfang 1900.		
Stat. pr.:	2./8. 1900. Pap. muc. vulv. Angina pap.	2./8.—10./9. Hg-Säckchen à 6 g 40 Tage	
Stat. pr.:	5./3. 1901. Pap. muc. ani.	dto. à 8 g 40 Tage.	
Gravida:	Mai 1901.		
Stat. pr.:	25./11. 1901. Leukoderma + Pap. muc. vulv.		
Partus:	4./2. 1902.	Hg-Säckchen	
Stat. pr.:	1./3. Leukoderma.	à 6 g 37 Tage.	
53/1902.	Ernst J.	L. H. 11.	
Geboren:	4./2. 1902. Gewicht 3470 g.		
Stat. pr.:	1./3. S-frei. Gewicht 2710 g.		

Fall 73.

25/1905.	Emma Charlotta M. 22 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Ende 1902.		
Stat. pr.:	11./4. 1903. Pap. muc. vulv. + Roseola + Leukoderma.	Hg-Säckchen à 8 g 40+40+40 Tage.	
Partus:	17./1. 1905.		
Stat. pr.:	26./1. 1905. Leukoderma + Pap. muc. vulv.		
26/1905.	Nils M.	L. H. 26.	
Geboren:	17./1. 1905.		
Stat. pr.:	26./1. 1905. S-frei. Gewicht 3700 g.		

Fall 74.

116/1909.	Anna Theresia A. 19 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Dezember 1906.	3 Schmierkuren + 4 Inj.-Kuren, das letzte Mal am 11./1. 1906.	
Gravida:	Seit Juli 1908.	27./1.—7./3. Hg-	
Stat. pr.:	25./1. 1909. Leukoderma.	Säckchen à 8 *g*	13./2. —
Partus:	21./4. 1909.	40 Tage.	19./3. —
		15./5.—23./6.dto.	
		2./8.—5./9. dto.	
117/1909.	August Gustav A.		8./9. —
Geboren:	21./4. 1909.		
Stat. pr.:	30./4. Gewicht 4420 *g*. S-frei.		12./5. —
		15./5.—23./6. Hg-Säckchen à 1 *g* 40 Tage.	
			7./7. —
		2./8.—11./9. dto.	

Fall 75.

402/1911.	Vendela Viktoria L. 27 Jahre. Kellnerin.		
Inf.:	Im Herbst 1909.		
Partus:	20./4. 1910. 3 Monate zu früh. Fötus totgeboren.		
Stat. pr.:	29./4. 1910. Leukoderma.	29./4.—8./6. Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage.	
Gravida:	Januar 1911.	4 Inj.-Kuren, die	
Partus:	15./10. 1911.	letzte Juli 1911.	
Stat. pr.:	30./10. 1911. Leukoderma.		1./11. —
403/1911.	Elsa Viktoria Viola L.	L. H. 69.	
Geboren:	15./10. 1911. Ausgetragen. Gewicht 3200 *g*.		
Stat. pr.:	30./10. S-frei.		

C.

Fall 76.

225/1906.	Gerda Viktoria L. 22 Jahre. Näherin.		
Inf.:	Vor 3 Jahren.		
		6 Schmierkuren.	
Partus:	17./9. 1906.		
Stat. pr.:	25./9. 1906. S-frei.		
226/1906.	Seth L.	L. H. 32.	
Geboren:	17./9. 1906.		
Stat. pr.:	25./9. 1906. Koryza + Hepatitis.		

Fall 77.

283/1909.	**Elvira Mathilda A. 24 Jahre. Näherin.**		
Inf.:	Dezember 1906.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	11./2. 1907. Sklerose + Oedema durum + Adenit. + Erosiones + Roseola.	12./2.—14./3. 10 Sal. Hg. + 6 Mk. 12./4.-13./5. 7 Mk.	
Partus I:	19./9. 1907. S-frei. Gut genährt (L. H.).	28./6.—6./8. Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage. 16./10.—17./11. 7 Mk. 23./12.—3./2. 1908 7 Mk.	
Gravida:	Dezember 1908.	Jan. 1909 7 Mk.	
Partus II:	6./10. 1909.		
Stat. pr.:	23./11. 1909. S-frei.		25./11. +++
		24./11.—30./12. 7 Mk.	
			18./1. 10 +++
			10./2. —
		15./7.-23./3. 7 Mk.	24./3. —
		22./5.-21./6. 7 Mk.	20./5. —
			16./8. —
		20./8.-19./9. 7 Mk.	
			28./9. —
			22./3. 1911 —
			20./4. —
284/1909.	**Stig William A.**		
Geboren:	6./10. 1909. Ausgetragen. Gewicht 4500 *g*.		
Stat. pr.:	23./11. 1909. Exanth. pap.	24./11.—4./1.	27./11. +++
		10 Hg-Säckchen	15./1. 10 +++
		à 1 *g* 40 Tage.	10./2. +++
		14./2.—25./3. dto.	24./3. +++
		20./5.—29./6. dto.	
		à 2 *g* 40 Tage.	20./5. +++
			16./8. —
		20./8.—29./9. dto.	28./9. —
		22./3.—6./5. dto.	22./3. 11 +++
			25./4. +++

Fall 78.

210/1909.	**Hulda Math. K. 28 Jahre. Dienstmädchen.**		
Inf.:	1906. Wahrscheinlich.	0	
Partus:	Im Juni 1909.		
Stat. pr.:	26./8. 1909. Leukoderma; Papelreste in der Vulva.		27./8. —
209/1909.	**Anna Elisabeth K.**	L. H. 45.	
Geboren:	Im Juni 1906. Ausgetragen. Gewicht 2500 *g*.		
Stat. pr.:	26./8. 1909. Koryza + Rhagad. oris + Exanth. pap.		27./8. +++

Fall 79.

228/1908.	Agnes Charlotta K. 23 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Frühjahr 1905.		
Stat. pr.:	24./10. 1905. Oedema durum + Pap. muc. vulv. et ani + Angina pap. + Exanth. pap. univ. + Psoriasis plant. + Leukoderma.	40 + 31 Hg-Säckchen à 8 *g* + 2 Mk.	
	3./9. 1906. Exanth. mac. pap. annulat. + Leukoderma.	40 Hg-Säckchen à 8 *g* + 2 Mk.	
Partus:	15./6. 1908.		
Stat. pr.:	2./9. 1908. Pap. serpig. et ulc. trunci.		2./9. +++
229/1908.	Erik Alexander K.		
Geboren:	15./6. 1908. Ausgetragen. S-frei.		
Stat. pr.:	2./9. 1908. Atrophie. Koryza + Sattelnase.		4./9. —

D.

Fall 80.

141/1900.	Emmy Charlotta A. 18 Jahre. Geschäftsgehilfin.	
Inf.:	Unbekannt.	0
Partus:	21./6. 1900.	
Stat. pr.:	5./9. 1900. Leukoderma.	
137/1900.	Sonja A.	L. H. 4.
Geboren:	21./6. 1900.	
Stat. pr.:	4./9. Exanth. mac. pap. univ. Gewicht 4200 *g*.	

Fall 81.

128/1903.	Engla W. 28 Jahre. Köchin.	
Inf.:	Unbekannt.	0
Partus:	17./12. 1902.	
Stat. pr.:	12./6. 1903. Leukoderma.	
127/1903.	Svea W.	L. H. 20.
Geboren:	17./12. 1902.	
Stat. pr.:	12./6. 1903. Pap. muc. vulv. et ani + Koryza.	

Fall 82.

	Edit Emilia B. 27 Jahre. Dienstmädchen.	
Inf.:	Unbekannt.	0
Partus:	22./5. 1903.	
Stat. pr.:	18./7. 1903. Leukoderma.	
	Sven B.	L. H. 22.
Geboren:	22./5. 1903.	
Stat. pr.:	18./7. 1903. Exanth. pap. univ. + Koryza.	

Fall 83.

32/1904. Amalia L. 24 Jahre. Dienstmädchen.
Inf.: Unbekannt. 0
Partus: 28./9. 1903.
Stat. pr.: 26/1. 1904. Leukoderma.

33/1904. Gösta L. L. H. 23.
Geboren: 28./9. 1903.
Stat. pr.: 26./1. 1904. Koryza + Pap. muc. ani.

Fall 84.

121/1904. Anna H. 34 Jahre. Fabriksarbeiterin.
Inf.: Unbekannt.
Partus: 28./5. 1904. 0
Stat. pr.: 15./6. 1904. Psoriasis palm. + Leukoderma.

120/1904. Adolf H. L. H. 24.
Geboren: 28./5. 1904.
Stat. pr.: 15./6. 1904. Psoriasis palm. et plant. Gewicht 4300 *g*.

Fall 85.

Anna Margareta B. 29 Jahre. Dienstmädchen.
Inf.: Unbekannt.
Partus: 29./7. 1905.
Stat. pr.: 5./8. 1905. Roseola + Pap. muc. vulv. + Leukoderma.

Josef B. L. H. 30.
Geboren: 29./7. 1905.
Stat. pr.: 5./8. 1905. Atrophie + Koryza.

Fall 86.

303/1908. Amalia O. 35 Jahre. Näherin.
Inf.: Unbekannt. 8
Partus: 24./10. 1908.
Stat. pr.: 31./10. 1908. Erythema pap. univ. + Pap. muc. tons. + Leukoderma.

304/1908. Nils O. L. H. 42. 9./11. +++
Geboren: 24./10. 1908.
Stat. pr.: 31./10. 1908. Hepatitis.

Fall 87.

104/1910. Maria Augusta A. 20 Jahre. Näherin.
Inf.: Unbekannt.
Gravida: Seit Anfang August 1909. 0
Partus: 8./5. 1910.



Stat. pr.:	27./5. 1910. Leukoderma.	3./6.—30./6. 10	30./5. +++
	Narben an Labb. maj.	Sal. Hg. + 4 Mk.	22./8. +++
		1./9. Salv. 0.45 g	10./9. +
		(intram.).	20./9. +
			1./10. +++
			8./10. +++
			15./10. +++
			22./10. +++
			29./10. +++
		7./10.-7./12. 7 Mk.	12./1. —
		25./1. 11—30./2. 7 Mk.	
	6./6. 1912. S-frei. W. R. —. Partus vor 2 Monaten; Kind ausgetragen, S-frei, W.R. —.	Während der letzten 2 Jahre mehrere Inj.-Kuren.	
105/1910.	Robert A	L. H. 48.	
Geboren:	8./5. 1910. Ausgetragen. Gewicht 3700 g. Erkrankt 26./5.		
Stat. pr.:	27./5. Periostitides tibiae sin. et antibr. dx.		30./5. +++

Fall 88.

73/1904.	Maria H. 29 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Unbekannt.	0	
Partus:	30./1. 1904.		
Stat. pr.:	12./3. 1904. Leukoderma.		
72/1904.	Arvid H.		
Geboren:	30./1. 1904.		
Stat. pr.:	10./3. 1904. Exanth. pap. univ. + Pap. muc. lab. sub. + Koryza.		

Fall 89.

81/1908.	Anna B. 24 Jahre.		
Inf.:	Unbekannt.	0	
Stat. pr.:	7./9. 1908. Leukoderma.	8./9.—5./10. 10	9./9. +++
		Sal. Hg. + 4 Mk.	14./10. —
	2./12. Leukoderma.	2./12.—4./1. 1909 7 Mk.	2./12. +++
			11./1. —
		26./2.—5./4. 6 Mk.	14./4. —
		19./6.-26./7. 7 Mk.	15./6. +++
			23./7. +++
		29./9.—10./11. 7 Mk.	29./9. +++
		27./1.—1./3. 7 Mk.	24./1. +++
		13./6.—5./8. 7 Mk.	6./4. +++
82/1908.	Ernst B. 1 Jahr, 8 Monate. Ausschlag ad anum seit 3 Monaten.	0	

Stat. pr.:	7./9. 1908. Pap. muc. ani + Roseola + Psoriasis palm.	7./9.—17./10. Hg-Säckchen 40 Tage	9./9. —
			17./10. +++
			2./12. +++
			11./1. 1909 +++
			11./3. +++
			14./4. +++
		2./12. 1908-23./7. 1909 6 Hg-Säckchenkuren à 1-2 *g*.	15./6. +++
			23./7. +++
			29./9. +++
			24./1. 1910 +++
			6./4. +++

E.

Fall 90.

128/1909.	Emma J. 27 Jahre. Köchin.		
Inf.:	Wahrscheinlich vor 7 Jahren; vor 6 Jahren Fehlgeburt im 7. Monate.	0	
Partus:	8./1. 1909.		
Stat. pr.:	19./5. 1909. S-frei.		27./5. —
124/1909.	Sven Gustaf J.		
Geboren:	8./1. 1909. Ausgetragen.		
Stat. pr.:	19./5. 1909. Exanth. mac. pap. univ. + Rhagad. oris + Koryza + Hepatitis + Splenitis.	20./5.—30./6. Hg-Säckchen à 1 *g* 40 Tage.	24./5. +++

Fall 91.

72/1910.	Anna Sofia P. 43 Jahre. Waschfrau.		
Inf.:	Wahrscheinlich vor 7 Jahren; Fehlgeburt im 5. Monat.	0	
Partus:	12./1. 1910.		
Stat. pr.:	12./4. S-frei.		13./4. +++
71/1910.	Tyra Sara P.	L. H. 50.	
Geboren:	12./1. 1910. Gewicht 2500 *g*.		
Stat. pr.:	12./4. 1910. Koryza. 4./5. Albuminurie + Zylindrurie.		13./4. +++
Stat. pr.:	27./7. Pap. faciei.		

Fall 92.

485/1911.	Hilda Elisabeth B. 42 Jahre. Ehefrau.		
Inf.:	Vor 26 Jahren Genitalgeschwüre, langwierige Kopfschmerzen.		
Partus:	19./12. 1911.		
Stat. pr.:	29./12. 1911. Gummata ulcer. trunci et brach. sin. + Periostitis clav. et hum. sin. + Nephritis chr. + Ascites.	KJ. 1—2 × 3.	29./12. +++

486/1911.	Anna Elisabeth B.		
Geboren:	19./12. 1911. Ausgetragen.		
Stat. pr.:	29./12. Atrophie + Erosion. ani + Hepat. + Splenitis.		29./12. +++

Fall 93.

22/1910.	Karl Johann K.		
Geboren:	9./1. 1910. Die Mutter: Inf. mehr als 10 Jahre zurück, jetzt Lues cerebri.		
Stat. pr.:	20./1. 1910. S-frei.	40 Hg-Säckchen à $^1/_2$ *g* — 6./3.	20./1. 10 ++
			15./4. —
		21./4.—30./5. 40 Hg-Säckchen à 1 *g*.	
		25./8.—29./9. dto.	29./9. —
	Mors 12./10. in Nephritis.		

Fall 94.

	Ida Mathilda S. 35 Jahre.		
Inf.:	1906.		
Partus I:	Juni 1907. Lues hereditaria. Mors 3./8. 1907.		
Stat. pr.:	26./7. 1907. Leukoderma.	Hg-Säckchen-Kur.	
Partus II:	30./8. 1910.		
	Sonja S.	L. H. 59.	
Geboren:	30./9. 1910.		
Stat. pr.:	10./10. 1910. Atrophie + Koryza.		10./10. 1910 +++
	Mors 1./8. 1911 in Kapillarbronchitis.		

Fall 95.

299/1909.	Tyra Lovisa J. 23 Jahre. Zigarrenarbeiterin.		
Gravida:	Mars 1905.		
Inf.:	Juni 1905.		
Stat. pr.:	1./9. 1905. Sklerose + Adenitis.	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage.	
Partus I:	14./12. 1905. Das Kind: Gewicht 3500 *g*. Ausgetragen. 3 Hg-Säckchenkuren erhalten, niemals luetische Symptome gezeigt, aber am 22./12. 1909 W. R. +++	1906—1907 5 × 40 Hg-Säckchen à 8 *g*.	
Partus II:	Januar 1909. Ein Monat zu früh. Nach einem Monat an einer Darmerkrankung gestorben.		
Partus III:	8./12. 1909.		
Stat. pr.:	20./12. 1909. S-frei.		21./12. +++

300/1909.	Sven Wilh. J.		
Geboren:	8./12. 1909. Ein Monat zu früh.		
Stat. pr.:	20./12. Exanth. pap. univ. + Atrophie. 23./12. Mors.		22./12.+++
	Fall 96.		
4/1910.	Selma D. 30 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Im Herbst 1903.		
Partus I:	Im März 1904.		
Stat. pr.:	28./3. 1904. Leukoderma + Pap. corporis.	40 + 40 + 36 Hg-Säckchen. Seitdem 0.	
Partus:	13./9. 1909.		
Stat. pr.:	7.|1. 1910. S-frei.	7./1.—15./2. 9 Asurol + 1 Huile grise.	8./1. +++ 14./2. +++
5/1910.	Ernst Uno D.		
Geboren:	13./9. 1909. 1 Monat zu früh.	11 /1.—27./1. Hg-Säckchen à 0·5 *g*.	8./1. +++
Stat. pr.:	7./1. 1910. Koryza + Exanth. papul. univ. + Hepatitis + Pap. muc. ani. 5./2. Mors in Bronchopneumon.		
	Fall 97.		
232/1909.	Anna Mary W. 38 Jahre. Ehefrau.		
Inf.:	1897.		
Stat. pr.:	7./2. 1898. Pap. muc. vulv. et faucium + Leukoderma.	Hg-Säckchen à 6 *g* 40 Tage.	
	1899. Totgeborene Frucht 7 Monate alt.		
	1900. Totgeborene Frucht 8 Monate alt.		
	1901. Totgeborene Frucht 8 Monate alt.	Einige Hg-Behandlungen.	
	1904. Ausgetragenes Kind, das noch lebt, gesund (?).		
Partus:	6./9. 1909.		29./9. +++
Stat. pr.:	28./9. Tabes incipiens.		
		11./10.—17./11. 7 Mk.	17./11.+++
		5./1. 1910—18./2. 7 Mk.	13./1. 1910 +++
		25./5.—13./7. 7 Mk.	25./5. +++
			3./8. +++
		24./8.—12./10. 7 Mk.	
		14./12.—1./2. 1911 7 Mk.	28./12.+++
233/1909.	Eivor Alice W.		
Geboren:	6./9. 1909.		
Stat. pr.:	28./9. 1909. Exanth. mac. pap. univ. + Koryza + Rhagad. oris. 1./11. 1909. Mors in Nephritis.	29./9.—1./11. Hg-Säckchen à $^1/_2$ *g* 32 Tage.	29./9. +++

Fall 98.

13/1911.	Anna Maria S. 34 Jahre. Ehefrau.		
Inf.:	1898.		
Gravida:	Gleichzeitig.		
Stat. pr.:	19./7. 1898. Roseola + Pap. muc. vulv.	Hg-Säckchen à 5 *g* 40 Tage.	
Partus:	20./10. 1898. Das atrophische Kind hatte Koryza und Laryngitis und starb 1 Jahr und 1 Monat alt an Cholera infantum.	Hg-Säckchen à 6 *g* 40 Tage. 1906 40 Hg-Säckchen.	
Partus:	23./10. 1910.	1908 4 Inj.	
Stat. pr.:	9./1. 1911. S-frei.	19./1.—27./1. 3 Mk.	11./1. —
14/1911.	Bertha Maria S.		
Geboren:	23./10. 1910. S-frei		
Stat. pr.:	7./1. 1911. Exanth. mac. pap. univ. 11./2. Mors.	7./1.—11./2. Hg-Säckchen à 1 *g* 31 Tage.	11./1. +++

Fall 99.

39/1912.	Vera Maria K. 6 Monate.		
Geboren:	6./8. 1911. Ausgetragen.		
Anamnese	= Fall Nr. 13.		
Stat. pr.:	30./1. 1912. Pap. muc. ani. Koryza. Hepatitis. Splenitis.		30./1. 1912 +++

Fall 100.

25/1907.	Anna E. 34 Jahre. Näherin.		
Inf.:	Vor 6 Jahren.	2 Schmierkuren.	
Stat. pr.:	25./9. 1906. Ulc. gummosa + Pap. tubercul. + Leukoderma.	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 + 40 Tage.	
Partus:	18./10. 1907.		
26/1907.	Karin E.	L. H. 33.	
Geboren:	18./1. 1907.		
Stat. pr.:	4./2. 1907. S-frei.		

Fall 101.

212/1911.	Gertrud Bernhardina C. 33 Jahre. Kellnerin.		
Inf.:	Frühjahr 1907.	0	
Stat. pr.:	5./10. 1908. Leukoderma + Pigmentflecke nach Pap. muc. vulv.	5./10.—16./11. Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage.	16./11. 1908 +++
Gravida:	Oktober 1910.		
Stat. pr.:	6./12. 1910. S-frei.	8./12.—27./2. II. Hg-Säckchen à 8 *g* 9 + 40 Tage.	7./12. 1910 —

Partus:	9./6. 1911.		
Stat. pr.:	17./6. 1911. S-frei.		19./6. 1911 +
213/1911.	Astrid Margaretha C.	L. H. 62.	
Geboren:	9./6. 1911. Ausgetragen. Gewicht 3150 *g*.		
Stat. pr.:	17./6. 1911. S-frei.		

	Fall 102.		
113/1902.	Frida Maria S. 29 Jahre. Ehefrau.		
Inf.:	Mitte 1891.		
Stat. pr.:	13./11. 1891. Pap. muc. vulv. tons. + Psoriasis plant.	2 Inj.-Kuren. 3 Schmierkuren. 2 Pillenkuren 1891—1896.	
Partus I:	9./12. 1891.		
Partus II:	Abort im 3. Monat.		
Gravida:	Seit Juli 1901.		
Stat. pr.:	6./3. 1902. Pap. muc. vulv.	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage.	
Partus:	22./4. 1902.		
Stat. pr.:	2./5. 1902. S-frei.		
114/1902.	Martin S.	L. H. 15.	
Geboren:	22./4. 1902.		
Stat. pr.:	2./5. 1902. S-frei. Gewicht 4340 *g*.		

	Fall 103.		
490/1911.	Maj Ingeborg S. 3 Jahre. Die Mutter inf. 1901.		
Partus I:	Kind mit Lues hereditaria. [(1)1912.]	Hg-Behandlung.	
Partus II:	Gesundes Kind.		
Partus III:	Gestorben im Alter von $2^1/_2$ Monaten an Lues heredit.		
Partus IV:	= Pat. 5 Monate alt. Pseudoparalyse des rechten Armes.	Hg. c. creta.	
Stat. pr.:	7./11. 1911. Pap. muc. hypertroph. ad anum.		8./1. 1910 +++

Gruppe III.

	Fall 104.		
	Augusta F.		
Stat. pr.:	11./11. 1910. Roseola + Pap. muc. vulv.		
		14./11. 0·5 Salvarsan I.	
Partus:	7./12. 1910.		
	Erik F.	L. H. 52.	
Stat. pr.:	Koryza + Hepatitis + Splenitis.		
			11./1. 11 —
	Fall 105.		
193/1900.	Hulda L. 18 Jahre.		
		Hg-Kur.	
Partus:	11./11. 1900.		
Stat. pr.:	19./11. 1900. S-frei.		
194/1900.	Gulli L.	L. H. 7.	
Geboren:	11./11. 1900.		
Stat. pr.:	19./11. 1900. S-frei.		
	Fall 106.		
149/1903.	Anna Maria S. 33 Jahre. Fabriksarbeiterin.		
Inf.:	Unbekannt.	0	
Partus:	9./2. 1903.		
Stat. pr.:	21./7. 1903. Cicatrices vulv. + Polyadenit.		
147/1903.	Karl S.	L. H. 18.	
Geboren:	9./2. 1903.		
Stat. pr.:	20./7. 1903. Exanth. pap. univ. + Pap. muc. ad anum + Koryza.		
	Fall 107.		
457/1911.	Viktoria B. 21 Jahre. Geschäftsgehilfin.		
Inf.:	Unbekannt.	0	
Partus:	21./11. 1911.		
Stat. pr.:	1./12. 1911. Pap. muc. tons. + Papelreste in der Vulva. + Adenitis.		2./2. +++
458/1911.	Karl Olof B.		
Geboren:	21./11. 1911.		
Stat. pr.:	1./12. S-frei.		2./2. —
	Fall 108.		
	Ester J. 25 Jahre. Dienstmädchen.		
Inf.:	Unbekannt.		

Partus.	30./1. 1908.		
Stat. pr.:	Februar 1908. Lues Cerebri.		
	Tyra J.	L. H. 39.	
Geboren:	30./3. 1908. S-frei.		
	Fall 109.		
225/1909.	Anna Linnéa J. 30 Jahre. Ehefrau.		
Inf.:	Unbekannt.		
Partus I:	Dez. 1907. Ein totgeborenes Kind in dem 7. Monat.		
Partus II:	16./6. 1909.		
Stat. pr.:	23./9. S-frei.	30./9.—5./11. 10 Sal. Hg. + 4 Mk.	24./9. +++
			15./11. —
		8./1. 1910—16./2. 7 Mk.	16./2. 1910 —
		24./3.—2./5. 7Mk.	5./4. —
Gravida:	Seit Mai 1910.		1./7. —
		4./7.—18./8. 7Mk.	
Partus III:	1./10. Ausgetragen. S-frei. Gewicht 3·900 *g*.		2./9. —
		9./11.—22./12. 7 Mk.	
			28./12. —
226/1909.	Gustav Algot J.		
Geboren:	16./6. 1909. Ausgetragen. Gewicht 2·600 *g*.		
Stat. pr.:	23./9. 1909. Atrophie + Koryza + Nephritis. Mors 10./10 1909 in Nephritis.	27./9. Hg-Säckchen à 1 *g* 5 Tage.	24./9. +++
	Fall 110.		
337/1908.	Wilhelmina Sofia O. 27 Jahre. Ehefrau.		
Inf.:	Unbekannt.		
	Seit 1903 IV. Partus: 2 totgeboren und 2 tote bei jungem Alter.	0	
Partus V:	23./11. 1908.		
Stat. pr.:	1./12. 1908. S-frei.		2./12. +++
		10./12.—18./1. 10 Sal. Hg	21./1. 1909 —
		24./2.—7./4 7 Mk.	
		2./6.-28./7. 7 Mk.	2./6. +++
			8./9. +++
		22./9.-3./11. 7Mk.	3./11. —
		29./12.-9./2. 7Mk.	28./12. —
			9./2. 1910 —
		23./3.—11./4. Hg-Säckchen à 8 *g* 20 Tage	28./3. —
		20./4.—30./5. dto. 40 Tage	1./6. —
Partus VI:	14./6. Ausgetragen. S-frei.	Fortgesetzte Säckchenbehandlung.	5./7. —
			25./1. 1911 —

336/1908.	Marie Wilhelmina Elisabeth. O.		
Geboren:	23./11. 08. Ein Monat zu früh.		
Stat. pr.:	1./12. 1908. Pemphigus syphiliticus + Exanth. mac. pap.		2./12. +++
	Mors. 12./12.		

Fall 111.

	Hanna Charlotta K. 25 Jahre.		
Inf.:	Unbekannt.	0	
Partus:	13./7. 1910.		
Stat. pr.:	12./8. 1910. S-frei.		12./8. +++
	Astrid K.	L. H. 57.	
Geboren:	13./7. 1910.		
Stat. pr.:	12./8. Koryza + Exanth. + pap. muc. ani + Splenitis.		12./8. +++

Fall 112.

283/1910.	Matti Klara H. 28 Jahre. Näherin.		
Inf.:	Ist verleugnet.	0	
Stat. pr.:	26./11. 1910. S-frei.		28./11. +++
283/1910.	Matts H.	L. H. 55.	
Geboren:	14./6. 1910.		
Stat. pr.:	26./11. Pap. frontis.		

Fall 113.

114/1911.	Amalia J. 23 Jahre. Näherin.		
Inf.:	Wahrscheinlich v. $2^1/_2$ Jahren.	0	
Partus:	19./2. 1911.		
Stat. pr.:	30./3. 1911. S-frei.		1./4. +++
115/1911.	Anders Roland J.	L. H. 61.	
Geboren:	19./2. 1911. Ausgetragen. Gewicht 2·300 *g*.		
Stat. pr.:	30./3. 1911. Psoriasis palm. et plant. + Pap. ani. + Rhagad. oris.		30./3. —

Fall 114.

153/1909.	Gustafva J. 37 Jahre. Wäscherin.		
Inf.:	Unbekannt.	0	
	Ein Knabe 6 Jahre, gesund.		
Partus II:	Vor 8 Monaten.		
Stat. pr.:	17./6. 1909. S-frei.		18./6. +++
		22./6.—20./7. 10 Sal. Hg. + 4 Mk.	7./7. +++
			2./9. +++
		2./9.—8./10. 7 Mk.	18./10. +++
152/1909.	Sven Gustav J. 8 Monate.		
Geboren:	Ausgetragen.		
	Ausschlag Mai 1909.		



Stat. pr.:	17./6. 1909. Exanth. mac. pap. univ.		18./6. +++
		22./6.-31./7. Hg-Säckchen à 1 g 40 Tage	7./7. +++ 1./9. +++
		8./9.—17./10. dto.	19./10. +++
	Fall 115.		
268/1909.	Elna Viktoria Svea N. 22 Jahre. Friseur.		
Inf.:	Unbekannt.	0	
Partus:	3./11. 1909.		
Stat. pr.:	10./11. 1909. S-frei.		11./11. +++
		19./11.—16./12. 10 Sal. Hg. + 4 Mk.	
			17./12. —
269/1909.	Lave Sven Waldemar N.		
Geboren:	3./11. 1909. Ein Monat zu früh.		
Stat. pr.:	10./11. 1909. Pemphigus syphiliticus + Exanth. papul. + Koryza.		11./11. +++
	13./11. Mors.		
	Fall 116.		
	Mutter und eine Schwester sollen W. R. +++ haben.		
	Helmer J.	L. H. 54.	
Geboren:	25./6. 1907.		
	Meningitis luetica.	Hg-Kur.	
Stat. pr.:	19./3. 1910. S-frei.		—
	Fall 117.		
	Sven Axel Arne L.		
191/1911.		L. H. 60.	
Mutter:	Soll Lues haben.		
Geboren:	12./8. 1910.		
Stat. pr.:	Nov. 1910. Exanthema univ.		5./7. +++
	Fall 118.		
	Mutter unbekannt.		
	Doris C.	L. H. 53.	
Geboren:	29./11. 1908.		
Stat. pr.:	8./5. 1909. Rhagad oris + Exanth. papulos.		
	Fall 119.		
	Augusta F. 40 Jahre. Witwe.		
Inf.:	Unbekannt.		
Partus:	27./3. 1901.		
Stat. pr.:	22./7. 1902. S-frei.	0	
192/1902.	Astrid F.	L. H. 13.	
Geboren:	27./3. 1901.		
Stat. pr.:	22./7. 1902. Pap. muc. ani + Erosiones oris.		

	Fall 120.		
	Johanna Maria K. Ehefrau.		
Inf.:	Verneint.		
Partus:	8./10. 1901.		
Stat. pr.:	12./12. S-frei.		
248/1901.	Nils N.	L. H 10.	
Geboren:	8./10. 1901.		
Stat. pr.:	12./12. 1901. Exanth. pap. + Rhagad oris.		
	Fall 121.		
	Ester Ruth Augusta E. 24 Jahre.		
Inf.:	Unbekannt.	0	
	S-frei.		
	Wivi E.	L. H. 49.	
Geboren:	29./9. 1909.		
Stat. pr.:	Exanth. pap. univ.		
	Fall 122.		
313/1907.	Gerda B.		
Geboren:	21./12. 1907.		
	Von der Mutter keine Angaben.		
Stat. pr.:	31./12. 1907. Exanth. pap. mac. univ. + Koryza.		
	Fall 123.		
179/1908.	Sigrid Olivia L.		
Geboren:	22./5. 1908.		
	Von der Mutter keine Angaben.		
Stat. pr.:	10./7. 1908. Exanth. mac. pap. univ. + Rhagad oris.	11./7—19./8. Hg-Säckchen à $^1/_2$ *g* 40 Tage.	
		21./9.—1./11. dto. à 1 *g* 40 Tage	9./11. —
			21./12. —
		14./1. 1909—4./3. dto. à 2 *g* 40 Tage	
			12./3. —
			8./4. —
		6./7.—14./8. dto.	
			19./8. —
	Fall 124.		
195/1909.	Bertha J. 2 Jahre.		
	Die Mutter unbekannt.		
	Im Juni 1909 luetischer Ausschlag in den Plantae und Palmae wie auch epileptiforme Anfälle.		
			12./8. +++

Stat. pr.:	4./8. 1909. Sattelnase, übrigens S-frei.	17./8.—25./9. Hg-Säckchen à 2 g 40 Tage.	28./9. +++
		25./10-3./12. dto.	27./10. +++
			3./12. +++
	Fall 124.		
434/1911.	Vera Viola K.		
Geboren:	10./9. 1911.		
	Von der Mutter nichts bekannt.		
	(Der Vater wurde vor 4 Jahren für Syphilis gepflegt.)		
	Seit 14 Tagen in dem rechten Kniegelenk erkrankt.		10./11. +++
Stat. pr.:	16./11. Osteochondritis fem dx. luetica + Exanth. maculo papulosum.		
	Mors 15./12.		
	Fall 126.		
203/1911.	Karl Gustav E.		
Geboren:	1./5. 1911.		
	Die Mutter hat 2 Frühgeburten in resp. dem 5. und 6. Monate gehabt.		
Stat. pr.:	9./6. 1911. Exanth. mac. pap. univ. + Koryza + Rhagad. oris. + Atrophie.	9./6.—22./6. Hg-Säckchen à 0·5 g 13 Tage.	?
		27./6. Salvarsan 0·3 (Intram).	
	23./7. Mors in Pneumonie.		
	Fall 127.		
	Eltern unbekannt.		
177/1900.	Anna Lisa A.	L. H. 5.	
Geboren:	12./8. 1900.		
Stat. pr.:	2./11. 1900. Pap. + Koryza + Rhagad ani.		

Nr.	Name und Geburtstag	Mutter				
		Alter der Syphilis	Behandlung		Erscheinungen	Seroreaktion
			vor der Gravidität	während der Gravidität		
1	Wera W. $^{28}/_{10}$ 1899	Ungefähr $^{3}/_{4}$ Jahr	0	Merkuriolsäckchen à 5 *g* 40 Tage	Sklerosereste, Pap. muc. vulv., Pap. diss.	.
2	Erik Ch. $^{31}/_{5}$ 1899	Wahrscheinlich 1 Jahr	0	1 Schmierkur	Psoriasis plantaris, Leukoderma	.
3	Wilhelm A. $^{2}/_{7}$ 1900	4 Monate	0	0	Sklerose adenit., Roseola	.
4	Sonja A. $^{21}/_{6}$ 1900	Infektion unbekannt	0	0	Leukoderma	.
5	Anna-Lisa A. $^{12}/_{8}$ 1900	Eltern unbekannt				
6	Karl Oskar K. $^{8}/_{9}$ 1900	Wahrscheinlich $^{3}/_{4}$ Jahr	0	0	Pap. muc. vulv.	.
7	Gulli L. $^{11}/_{11}$ 1900	Infektion unbekannt	Unbekannt	Hg-Kur	Soll sichere syphilitische Symptome aufgewiesen haben	.
8	Elsa E. $^{7}/_{6}$ 1901	Ungefähr 8 Monate	0	Hg-Säckchen à 6 *g* 40 Tage	Sklerose, Roseola Pap. muc. vulv. et ani	.
9	Sven B. $^{14}/_{6}$ 1901	Ungefähr 1 Jahr	0	Hg-Säckchen à 6 *g* 40 + 40 Tage	Pap. muc. vulv., Exanth. mac., Pap. univers., Leukoderma,	. .
10	Nils N. $^{8}/_{10}$ 1901	Infektion verneint	0	0	S-frei	.
11	Ernst J. $^{4}/_{2}$ 1902	2 Jahre	Hg-Säckchen à 6 *g* 40 + 40 Tage	Hg-Säckchen à 6 *g* 37 Tage	Pap. muc. vulv., Leukoderma	.
12	Karl A. $^{18}/_{5}$ 1902	7 Monate	0	Hg-Säckchen à 7 *g* 19 Tage	Sklerose, Oedema dur. pap. trunci, Roseola	.
13	Astrid F. $^{27}/_{3}$ 1901	Infektion unbekannt	0	0	S-frei	.



Kind						Bemerkungen
Bei der Geburt		Verlauf				
Symptome	Sero-reaktion	I. Jahr	II. Jahr	III. Jahr	IV. Jahr	
S-frei 2·650 g	.	0	0 Rubeola	0 Pneumonie	0	20/12 1906. Keine Erscheinungen. Geht in die Schule. Juni 1912. Gut entwickelt. S-frei.
Atrophie, Impetigo cont.	.	0	0 Rubeola	0 Morbilli	0	Keine Erscheinungen. † durch Unfall 1905.
S-frei 3·700 g	.	0 Pneumonie	0	0	0	18/9 1906. Gut entw. S-frei. Juni 1912. Sehr gut entw. S-frei.
Exanth., Mac. pap. univ. 4·200 g	.	0	0	0	0	29/7 1905. S-frei. Gut entw.
Papulae, Rhag. ani, Koryza	.	0 † 31/5 1901 in Pneumonie	.	.	.	Bei der Sektion keine Zeichen von Syphilis.
Ikterus	.	0 Pneumonie	0	0 Morbilli	0	—
S-frei 2·950 g	.	0 † 2/7 1901 in Gastroenteritis	.	.	.	Bei der Sektion keine Zeichen von Syphilis.
S-frei	.	0	0	0	0	30/12 1906. S-frei. Juni 1912. Sehr gut entwickelt. S frei.
S-frei 3·[illegible]80 g	.	0	0 Morbilli	0 Diphtherie	0	16/4 1910. S-frei. W. R. —
Exanth. pap., Rhagad. oris	.	0	0	0 Diphtherie	0	6/10 1909. S-frei. W. R. — Juni 1912. S-frei. Der Knabe ist begabt.
S-frei 3 470 g	.	0	0 Morbilli	0 Diphtherie	0 Varicellae	—
Psor. plant., Koryza 2.150 g	.	0 Morbilli	0 Diphtherie	0 Pneumonie	0	—
Pap. muc. ani, Erosiones oris	.	0	0	0	0	1906. Kerat. parenchymat. 15/2 1908. S-frei. 28/6 1912. S-frei. W. R. —



Nr.	Name und Geburtstag	Mutter				
		Alter der Syphilis	Behandlung		Erscheinungen	Seroreaktion
			vor der Gravidität	während der Gravidität		
14	Hildur K.	Lues acquisita			.	.
15	Martin S. 22/4 1902	11 Jahre	2 Injektionskur., 3 Schmierkuren, 2 Pillenkuren 1891—1896	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage	Pap. muc. vulv., Leukoderma, Cephalalgia, Abort 1899	.
16	Harriet L. 15/2 1902	2½ Jahre	0	0	S-frei	.
17	Linnea J. 17/2 1903	4 Monate	0	0	Pap. muc. vulv., Leukoderma, Roseola	.
18	Karl S. 9/2 1903	Infektion unbekannt	0	0	Cicatrites vulvae, Polyadenit.	.
19	Gustav N. 23/2 1903	1½ Jahr	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage, Hg-Säckchen à 8 *g* 15 Tage 100 Hg-Pillen	0	Pap. muc. vulv. et ani, Leukoderma	.
20	Svea W. 17/12 1902	Infektion unbekannt	0	0	Leukoderma	.
21	Margit X. 30/1 1904	Infektion unbekannt	0	0	Leukoderma	.
22	Sven B. 22/5 1903	Infektion unbekannt	0	0	Leukoderma	.
23	Gösta L. 28/9 1903	Infektion unbekannt	0	0	Leukoderma	.
24	Adolf H. 28/5 1904	Infektion unbekannt	0	0	Psoriasis palm., Leukoderma	.
25	Marta S. 18/9 1904	9 Monate ungefähr	0	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 + 35 Tage	Pap. muc. vulv. ani tonsill, Erythema pap., Psoriasis plant., Leukoderma	.

Kind						Bemerkungen
Bei der Geburt		Verlauf				
Symptome	Sero-reaktion	I. Jahr	II. Jahr	III. Jahr	IV. Jahr	
.	.	.	.	.	.	.
S-frei 4·340 g	.	0 Otitis bilat. Morbilli	0 Diphterie	0	0	.
Exanth. pap., Koryza	.	0 Morbilli	0 † $^{11}/_{8}$ 1903 in Pneumonie	.	.	Bei der Sektion keine Zeichen von Syphilis.
Nicht ausgetragen, S-frei 2100 g	.	0 Diphtherie	0	0	0	$^{10}/_{1}$ 1910. S-frei. W.R. — Juni 1912. S-frei. Gut entwickelt.
Exanth. pap. univers. +, Pap. muc. ad anum +, Koryza	.	0 Diphtherie	0 † $^{30}/_{5}$ 1905 in Pneumonie	.	.	Bei der Sektion keine Zeichen von Syphilis.
S-frei 2 350 g. Nach 3 M. Exanth. pap. +. Koryza	.	0 † $^{19}/_{11}$ 1904 in Diphtherie	.	.	.	.
Pap. muc. vulv. et ani, Koryz.	.	0 Diphtherie	0	0	0	$^{10}/_{1}$ 1910. S-frei. W.R. —. Juni 1912. S-frei. Gut entwickelt.
Exanth. pap. univ., Pap. muc lab. sup., Koryza	.	0 Diphtherie	0	0	0	Juni 1912. S-frei. Gut entwickelt.
Exanth. pap. univers., Koryza	.	0 Diphtherie	0	0	0	Juni 1912. Die mittleren Schneidezähne des Oberkiefers etw. unregelmäßig; übrigens S-frei.
Koryza, Pap. muc. ani	.	0 Diphtherie	0	0	0	Juni 1912. S-frei. Gut entwickelt.
Psoriasis palm. et plant., 4·300 g	.	0 Diphtherie	0	0	0 Chronische Bronchitis	$^{16}/_{9}$ 1910. S-frei. W.R. — † Dez. 1910 in Pneumonie.
S-frei	.	0	0	0	0	Juni 1912. S-frei. Gut entwickelt.



Nr.	Name und Geburtstag	Mutter				
		Alter der Syphilis	Behandlung vor der Gravidität	Behandlung während der Gravidität	Erscheinungen	Seroreaktion
26	Nils M. $^{17}/_{1}$ 1905	2 Jahre	Hg-Säckchen à 8 *g* 40+40+40 Tage	0	Pap. muc. vulv., Roseola, Leukoderma	.
27	Ruth O. $^{5}/_{1}$ 1905	9 Monate ungefähr	0	Hg-Säckchen à 8 *g* 20 Tage	Pap. muc. vulv. adenit., Leukoderma	.
28	Dagmar G. $^{16}/_{4}$ 1905	$1^{1}/_{2}$ Jahre	3 Schmierkuren	0	S frei	.
29	Greta R. $^{15}/_{8}$ 1905	$1^{1}/_{4}$ Jahre	1 Schmierkur	2 Schmierkuren	Leukoderma	.
30	Josef B. $^{29}/_{7}$ 1905	Infektion unbekannt	0	0	Roseola, Pap. muc. vulv., Leukoderma	.
31	Arnold H. $^{26}/_{5}$ 1906	4 Monate ungefähr	0	Hg-Säckchen à 8 *g* 30 + 13 Tage	Sklerose, Papulae roseola	.
32	Seth L. $^{17}/_{9}$ 1906	3 Jahre	6 Schmierkuren	0	S-frei	.
33	Karin E. $^{18}/_{1}$ 1907	6 Jahre	2 Schmierkuren	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 + 40 Tage	Ulcera gummosa, Papulotubercula, Leukoderma	.
34	Ella B. $^{5}/_{9}$ 1906	$1^{3}/_{4}$ Jahre	Hg-Säckchen à 8 *g* 45 Tage	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage	Roseola annulata	.
35	Harriet S. $^{1}/_{4}$ 1907	2 Jahre	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage + 11 Injektionen	0	S-frei	.

Kind						Bemerkungen
Bei der Geburt		Verlauf				
Symptome	Seroreaktion	I. Jahr	II. Jahr	III. Jahr	IV. Jahr	
S-frei 3·700 g	.	0 Pneumonie	0	0	12/10 1908. W. R. +++	5/3 1909. W. R. — 30/9 1910. W. R. — Juni 1912. S-frei. Sehr gut entwickelt.
S-frei 2·000 g	.	0	0	0	12/10 1908 +++ 25/2 09 — 25/5 09 — 30/9 09 —	10/1 1910 —. 4/8 1910 —. 12/3 1911 —. 3/6 1912. S-frei. Gut entwickelt.
Koryza, Exanth. mac. pap. + Pap. muc. vulv. et oris 2·925 g	.	0	0	23/11 1907. Lues cerebri. Schnelle Heilung durch Hg und K. J.	12/10 08 — 25/5 09 — 30/9 09 —	10/1 1910 —. 24/1 1911 S-frei. 18/6 1912. S-frei. Gut entwickelt.
S-frei		0	0	0	12/10 08 — 25/5 09 — 30/9 09 —	10/1 1910 —. Juni 1912. Gut entwickelt.
Atrophie. Koryza	.	0	0	0	12/10 1908 +++ 25/2 09 —	15/5 1910 +. 4/8 1910 —. Juni 1912. Bis zum 5. Lebensjahr schwächlich, jetzt aber „ein Bild der körperlichen u. geistigen Gesundheit".
S-frei		0	0	0 Pertussis	21/10 08 -- 25/5 09 — 30/9 09 — 10/1 10 —	4/8 1910 —. 12/3 1911 —. 9/6 1911 —. S-frei.
Koryza, Hepatitis	.	0 Dermatitis vesiculosa	0	0 Pertussis	21/10 08 +++ 25/2 09 ++ 25/5 09 — 30/9 09 +++ 10/1 10 +++ 11/3 10 ++	9/6 1910 —. 4/8 1910 —. 12/3 1911 —. 9/6 1911 +++. 21/9 1911 —. 28/12 1911 —. Juni 1912. S-frei. Gut entwickelt.
S-frei		0	0 21/10 1908 —	0 25/5 09 — 30/9 09 — Pertussis	10/1 10 ++ 11/3 10 ++ 9/6 10 ++ 4/8 10 —	13/6 1911 —. 18/11 1911 + 28/12 1911 —. 29/3 1912 —. S-frei.
S-frei		0	0 21/10 1908 —	0 25/9 09 30/9 09 — Pertussis	10/1 10 — 4/8 10 — 12/3 11 — 9/6 11 —	.
Koryza		0	0 5/11 08 — 25/5 09 —	10/1 10 — 4/8 10 — 12/3 11 — 9/6 11 —	.	Juni 1912. Geistig etwas zurückgeblieben, sonst S-frei.

Nr.	Name und Geburtstag	Mutter				
		Alter der Syphilis	Behandlung		Erscheinungen	Seroreaktion
			vor der Gravidität	während der Gravidität		
36	Bertil A. 13/9 1907	9 Monate ungefähr	0	2 Injektionskur. + Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage	Sklerose oedema dur., Adenit., Roseola	.
37	Erik A. 22/2 1907	3 Monate	0	0	Sklerose, Lab. sup. adenit., Roseola	.
38	Margit K. 20/3 1908	1 Jahr	0	4 Injektionen + Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage	Pap. muc. ani + Pap. syphilid.	.
39	Tyra J. 30/1 1908	Infektion unbekannt	0	0	Lues cerebri	.
40	Ella J. 2/8 1908	5 Monate	0	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage + 4 Sal. Hg	Sklerose	.
41	Gösta W. 28/4 1908	9 Monate ungefähr	0	40 Hg-Säckchen à 8 *g* + 4 Inj. Sal. Hg	Sklerose, Roseol, Pap. muc. ani	9/11 08 —
42	Nils O. 24/10 1908	Infektion unbekannt	0	0	Erythema pap. univ. + Pap. muc. tonsill. + Leukoderma	9/11 08 +++ 15/11 09 +++ 28/2 10 —
43	Gustav K. 9/3 1909	2 Jahre	84 Caps. mergal. + 10 Sal. Hg + 4 Mk.	Hg-Säckchen à 8 *g* 28 Tage	Leukoderma	.
44	Sven H. 2/11 1909	9 Monate	0	0	Roseola, Pap. corp., Eros. tons., Leukoderma	3/12 10 +++
45	Anna Lisa K. 12/6 1909	3 Jahre	0	0	Leukoderma, Papelreste in der Vulva	27/8 09 —

Kind						Bemerkungen
Bei der Geburt		Verlauf				
Symptome	Seroreaktion	I. Jahr	II. Jahr	III. Jahr	IV. Jahr	
S-frei	.	0	5/11 08 — 9/2 09 — † 18/2 09 in Bronchitis	.	.	Bei der Sektion keine Zeichen von Syphilis.
Koryza, Psoriasis plant., Pap. muc.	.	0	0 5/11 08 —	0 25/9 09 — 30/9 09 —	0 10/1 10 — 4/8 10 —	Etwas zurückgeblieben. Juni 1912. Sieht schwächlich aus, doch „gesund".
Atrophie	.	0 30/7 08 in † Gastroenter.	.	.	.	Bei der Sektion keine Zeichen von Syphilis.
S-frei	.	0	0 23/5 09 ++ 30/9 09 —	0 10/1 10 — 4/8 10 —	12/3 11 — 9/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 — 29/3 12 —	.
S-frei, Pap. muc. umbilic.?	.	9/11 08 — 5/2 09 — 12/3 09 — 4/10 09 —	10/1 10 — 4/8 10 —	11/3 11 — 9/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 —	29/3 1912 —	.
Atrophie 2050 g	.	9/11 08 ++ 17/1 09 — 12/3 09 — 30/9 09 +++ Eros. ani et oris	10/1 10 +++ 11/3 10 +++ 9/6 10 +++ 4/8 10 ++ Pap. frontis	12/1 11 +++ 12/3 11 +++ 29/9 11 ++ 28/12 11 +++	29/3 1912 —	6/10 1910. 0·043 g. Salvarsan intramuskulär.
Hepatitis	9/11 08 —	21/12 08 — 4/2 09 — 12/3 09 — 7/7 09 ++	7/12 09 — 23/2 10 — 4/8 10 —	12/3 11 — 9/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 —	29/3 1912 —	.
Koryza	18/3 09 —	8/4 09 +++ 13/8 09 +++ 8/11 09 ++ 9/12 09 ++	31/1 10 + 4/8 10 +++ 1/10 10 +++ 8/11 10 +++	12/1 11 +++ 12/3 11 +++ 9/6 11 +++ 29/9 11 — 28/12 11 —	29/3 1912 —	6/10 1910. 0·043 g. Salvarsan intramuskulär.
Koryza	3/2 10 —	24/3 10 — 1/7 10 — 26/9 10 — 25/10 10 —	12/3 11 — 9/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 —	29/3 1912 —	.	.
Koryza, Rhagad. oris, Exanth. pap. 2500 g	27/8 09 +++	30/10 09 +++ 15/11 09 +++ 18/12 09 +++	10/2 10 — 24/3 10 — 1/5 11 Pap. muc. tons. et vulv. 9/6 11 +++	29/9 11 +++ 29/12 11 +++ 29/3 12 +++	.	.

Nr.	Name und Geburtstag	Mutter				
		Alter der Syphilis	Behandlung		Erscheinungen	Seroreaktion
			vor der Gravidität	während der Gravidität		
46	Josef A. 29/5 1910	7 Monate	0	10 Mk.	Leukoderma	28/6 10 +++
47	Uno E. 25/10 1909	1½ Jahre	1 Injektionskur	Hg-Säckchen à 8 g 40 + 40 Tage	Leukoderma	25/10 09 +++
48	Robert A. 8/5 1910	Infektion unbekannt	0	0	Leukoderma, Narben an der Labb. maj.	30/5 10 +++
49	Vivi E. 29/9 1909	Infektion unbekannt	0	0	S-frei	?/09 —
50	Sara P. 12/1 1910	7 Jahre wahrscheinlich	0	0	S-frei	18/4 10 +++
51	Dagmar J. 21/11 1910	2 Jahre	7 Mk.	7 Mk. + 4 Mk.	Papul. aggregat.	?/10 +++
52	Erik F. 27/12 1910	Infektion unbekannt, höchstens 1 Jahr	0	0·5 Salv.	Roseola, Pap. muc. vulv.	.
53	Doris C. 29/11 1908	Unbekannt				
54	Helmer G. 25/6 1907	.	.	Mutter und eine Schwester sollen W. R. +++ haben	.	.
55	Matts H. 14/6 1910	Infektion unbekannt	0	0	S-frei	28/11 10 +++
56	Inga K. 18/5 1910	5 Monate	0	0	Pap. muc. ani, Exanth. pap. univ. + Adenit. ing. + Pap. capill. + Iritis dx.	12/4 11 +++

Kind						Bemerkungen
Bei der Geburt		Verlauf				
Symptome	Seroreaktion	I. Jahr	II. Jahr	III. Jahr	IV. Jahr	
Exanth. pap.	29/6 10 +++	30/6 10 +++ 25/9 10 +++ 17/11 10 +++	12/8 11 +++ 9/6 11 +++ 29/9 11 — 28/12 11 —	29/8 12 —	.	.
S-frei	8/11 09 —	2/8 10 ++ 4/4 10 — 23/9 10 ++	12/8 11 -- 9/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 —	29/8 12 —	.	.
Periostitides tib. sin. et antier. d.	30/5 10 +++	12/9 10 +++ 15/11 10 +++	12/1 11 +++ 12/8 11 +++ 9/6 11 +++ 29/9 11 +++ 28/12 11 +++	29/8 12 +++	.	5/9 10. 0 08 *g*. **Salvarsan** intramuskulär.
Exanth. papulos. univers.	? 1909 +++	17/11 10 — 29/12 10 —	10/8 11 — 9/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 —	29/8 12 —	.	.
Koryza	13/4 10 +++	28/9 10 +++ 26/10 10 +++ 14/12 10 +++	12/8 11 +++ 9/6 11 +++ 29/9 11 +++ 28/12 11 +++	29/8 12 +	.	.
S-frei	.	?/8 11 +++ 9/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 —	29/8 12 —	.	.	.
Koryza, Hepatitis, Splenitis	11/1 11 —	1/8 11 — 29/8 11 — 9/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 —	29/8 12 —	.	.	.
Rhagad. oris, Exanth. papulos.	.	.	.	29/8 10 +++ 22/4 11 +++ 9/6 11 +++ 29/9 11 +++	28/12 11 +++ 29/8 12 +++	28/10 09. Gumma frontis. Mehrere Hg-Kuren; im Krankenhause „Eira“ gepflegt. 2 Jahre 4 Mon. alt bei der Aufnahme in „Lilla Hemmet“.
.	.	Keine Behandlung		.	8/5 11 — 9/6 11 — 29/9 11 — 29/12 11 — 29/8 12 —	Vor der Aufnahme eine durch Hg geheilte Meningitis luetica. Juni 1912. S-frei. Gut entwickelt.
Pap. frontis	26/11 10 +++	8/8 11 +++ 9/6 11 +++ 29/9 11 +++ 28/12 11 +++	29/8 12 +++	.	.	
S-frei	21/8 11 +++	7/6 11 — 29/9 11 — 28/12 11 —	29/8 12 —	.	.	



Nr.	Name und Geburtstag	Mutter				
		Alter der Syphilis	Behandlung		Erscheinungen	Seroreaktion
			vor der Gravidität	während der Gravidität		
57	Astrid K. 13/7 1910	Infektion unbekannt	0	0	S-frei	13/8 10 +++
58	Sven K. 11/12 1910	2 Jahre	3 Injektions-kuren	0	Leukoderma	11/8 11 +
59	Sonja S. 30/9 1910	4 Jahre	Eine Hg-Säckchenkur	0	S-frei	·
60	Arne L. 12/8 1910	Unbekannt				
61	Anders J. 19/2 1911	$2^1/_2$ Jahre wahrscheinlich	0	0	S-frei	1/4 11 +++
62	Astrid C. 9/6 1911	4 Jahre	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage	Hg-Säckchen à 8 *g* 40 Tage	S-frei	19/6 11 +
63	Gustav N. 7/7 1911	2 Monate	0	0	Sklerose + Pap. muc. vulv. + Adenit. bilat.	23/7 11 +++
64	Sonja P. 28/7 1911	2 Jahre	4 Injektionskur.	1 Injektionskur	S-frei	21/8 11 +++
65	Eugene E. 17/8 1911	1 Jahr	0	0	Exanth. pap. + Pap. muc. vulv.	·
66	Göta E. 19/8 1911	9 Monate	·	III. Salv. à 0·4 *g*	S-frei	30/8 11 +++
67	Erik J. 11/8 1911	9 Monate ungefähr	0	0	Pap. muc. vulv. + Adenit. univers.	28/8 11 +++
68	Sten O. 15/11 1911	1 Jahr	0	3 Injektionskur.	Exanth. mac. pap. + Pap. muc. vulv. + Adenit.	·
69	Elsa L. 15/9 1911	2 Jahre	40 Hg-Säckchen à 8 *g*, 2 Injektionskur.	2 Injektionskur.	Leukoderma	30/10 11 −
70	Talis M. 29/10 1911	9 Monate	0	II. Salv. à 0·4 *g*	S-frei	13/11 11 +

Kind						
Bei der Geburt		Verlauf				Bemerkungen
Symptome	Sero-reaktion	I. Jahr	II. Jahr	III. Jahr	IV. Jahr	
Koryza, Exanth. pap. Pap. muc. ani, Splenitis	$^{12}/_{8}$ 10 +++	.	$^{7}/_{7}$ 11 +++ $^{29}/_{9}$ 11 +++	$^{29}/_{12}$ 11 +++ $^{20}/_{3}$ 12 +++	.	Im Waisenhause $^{13}/_{8}$ 10 0·02 *g* und $^{18}/_{11}$ 10 0·035 *g* **Salvarsan.** Zwei Rezidive, hartnäckige W. R. +++
Atrophie, Koryza	$^{11}/_{3}$ 11 +++	$^{13}/_{6}$ 11 ++ $^{4}/_{7}$ 11 — $^{29}/_{9}$ 11 — $^{28}/_{12}$ 11 —	$^{29}/_{3}$ 12 ++	.	.	
Atrophie, Koryza	$^{10}/_{10}$ 10 +++	$^{8}/_{11}$ 10 +++ $^{23}/_{12}$ 10 +++ $^{24}/_{2}$ 11 +++ $^{14}/_{3}$ 11 —	† $^{1}/_{8}$ 11 in Kapillar-bronchitis	.	.	Bei der Sektion keine Zeichen von Syphilis.
Exanth. papulos. univers.	.	.	$^{5}/_{7}$ 11 +++ $^{19}/_{8}$ 11 +++ $^{29}/_{9}$ 11 +++ $^{28}/_{12}$ 11 +++	$^{29}/_{3}$ 12 +	.	
Psor. plant. et palm. + pap. ani + + Rhagad oris 2·300 *g*	$^{1}/_{4}$ 11 +	$^{9}/_{7}$ 11 +++ $^{5}/_{8}$ 11 +++ $^{29}/_{9}$ 11 ++ $^{28}/_{12}$ 11 —	$^{29}/_{3}$ 12 —	.	.	
S-frei	$^{20}/_{6}$ 11 —	$^{4}/_{7}$ 11 — $^{9}/_{9}$ 11 — $^{24}/_{10}$ 11 + $^{28}/_{12}$ 11 —	$^{29}/_{3}$ 12 ++	.	.	Keine Behandlung vor dem fünften Monate.
Atrophie, Hepatitis 2·750 *g*	$^{24}/_{7}$ 11 +++	$^{15}/_{9}$ 11 — $^{16}/_{10}$ 11 — $^{28}/_{12}$ 11 —	$^{29}/_{3}$ 12 ++	.	.	
S-frei	$^{21}/_{8}$ 11 +++	$^{29}/_{12}$ 11 — $^{29}/_{3}$ 12 —	.	.	.	
Koryza + Exanth. papul.	.	$^{30}/_{10}$ 11 +++ $^{28}/_{12}$ 11 +++ $^{29}/_{3}$ 12 ++	.	.	.	
S-frei 4·300 *g*	$^{30}/_{8}$ 11 +	$^{29}/_{9}$ 11 — $^{6}/_{11}$ 11 — $^{28}/_{12}$ 11 — $^{29}/_{3}$ 12 +	.	.	.	
S-frei 3·900 *g*	$^{28}/_{8}$ 11 ++	$^{28}/_{10}$ 11 +++ $^{28}/_{11}$ 11 —	$^{29}/_{3}$ 12 —	.	.	
S-frei	$^{21}/_{2}$ 12 —	.	.	.	.	
S-frei 3·200 *g*	$^{30}/_{10}$ 11 —	$^{28}/_{10}$ 11 — $^{21}/_{1}$ 12 — $^{29}/_{3}$ 12 —	.	.	.	
S-frei 3·220 *g*	$^{13}/_{11}$ 11 —	$^{22}/_{11}$ 11 — $^{21}/_{1}$ 12 — $^{29}/_{3}$ 12 —	.	.	.	

Literatur.

Baisch. Die Vererbung der Syphilis auf Grund serologischer und bakteriologischer Untersuchungen. Münch. med. Woch. 1909. Nr. 38.

Bering, Fr. Über das Schicksal hereditär-syphilitischer Kinder (Lues hereditaria tarda?) Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CVI.

— Über kongenitale Syphilis, Entstehung, Erscheinungen und Behandlung. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Dermatol. und der Syphilidol. usw. Herausgegeben von Professor Dr. J. Jadassohn in Bern. Bd. I. Heft 4.

Fournier, Alfred. Traité de la Syphilis. Paris 1898. Prophylaxie de la Syphilis. Paris 1903.

— En guérit-on? Paris 1906.

— À propos de la Prophylaxie et du traitement de l'Hérédo-Syphilis. Paris.

Fournier, Edmond. Stigmates dystrophiques de l'Hérédo-Syphilis. Paris 1898.

— Syphilis Héréditaire de l'age adulte. Paris 1912.

Hochsinger, Karl. Studien über die hereditäre Syphilis. Leipzig und Wien 1898.

— Die gesundheitlichen Lebensschicksale erbsyphilitischer Kinder. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 24, 25.

Krefting, Rudolf. Sur l'hérédité de la syphilis. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CX. Heft 3.

Lang, Ed. Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. Wiesbaden 1904.

Lesser, Edmund. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Leipzig 1896.

Marcus, Karl. Quecksilbertherapie und v. Wassermanns Reaktion. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CVII. Heft 1—3.

Matzenauer, Rudolf. Die Vererbung der Syphilis. Arch. f. Derm. u. Syph. Ergänzungsheft. 1903.

Oedmansson, Ernst. Till läran om syfilis congenita. Nord. med. ark. 1897.

Reuben, Mark S. Hereditäre Syphilis und Wassermannsche Reaktion. Arch. of Pediatr. Juni 1911. Ref. Derm. Woch. 1912. Nr. 7.

Rietschel. Über den Infektionsmodus bei der kongenitalen Syphilis. Med. Klinik. 1909. Nr. 18.

Rosenthal, O. Über Pflegeheime für hereditär-luetische Kinder. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911.

Sprinz, O. Die Lebensaussichten der kongenital-luetischen Kinder. Derm. Wochenschr. 1912. Nr. 13, 14, 15.

Welander, E. Zur Frage: Wie kann man die durch eine syphilitische Schwangerschaft verursachte soziale Gefahr bekämpfen? Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXIII. Heft 2, 3.

— Über die Pflege kleiner hereditär-syphilitischer Kinder. Stockholm 1907.

— Zur Frage der Behandlung der syphilitischen Krankheit. Beihefte zur Med. Klinik. 1909. Heft 6.



Bemerkungen zur Streitfrage über die Entstehung der Entzündung bei der Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica (Matzenauer und Polland).

Von

Prof. **Ludwig Török** (Budapest).

Im 1. Heft des CXIV. Bandes dieses Archivs sind gleichzeitig drei Arbeiten erschienen, welche sich mit der von Matzenauer und Polland beschriebenen Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica befassen. Die eine von Friedeberg verfaßte enthält die Beschreibung eines einschlägigen Falles, dessen Untersuchung den Autor bestimmt, den Standpunkt von Matzenauer und Polland bezüglich der Pathogenese der Hautveränderungen zu teilen, d. h. anzunehmen, daß diese auf hämatogenem Wege entstanden sind. Die beiden anderen Arbeiten stammen von Kreibich und Mathes. Beide wenden sich gegen die Auffassung von Matzenauer und Polland und erklären die Hautveränderungen der Dermatitis dysmenorrhoica symmetrica als angioneurotische Entzündungen.

Wenn ich nun in dieser Frage das Wort ergreife, so geschieht dies nicht bloß deshalb, weil ich von den genannten Autoren apostrophiert wurde, sondern vielmehr auch deshalb, weil ich glaube, daß die Frage von der Existenz der angioneurotischen Entzündung immer wieder durch ungenaue Fragestellungen verwirrt wird und ich bemerkt habe, daß der Artikel von Kreibich in dieser Beziehung wieder nicht von allem Vorwurf freizusprechen ist. Um die Sachlage zu klären, müssen wir vorerst die Entwicklung der Angioneurosenfrage wenn auch bloß andeutungsweise skizzieren.[1])

Die Lehre von den Angioneurosen, welche aus der neuristischen Auffassung der Entzündung hervorgegangen war, herrschte bis etwa vor anderthalb Jahrzehnten beinahe uneingeschränkt in der Dermatologie. Von diesem Zeitpunkt an ist insoferne ein Umschwung zu verzeichnen, als eine Anzahl von Autoren auf Grund von histologischen, chemischen und experimentellen Untersuchungen zu dem Standpunkte gelangt sind, die Angio-

[1]) In bezug auf Details siehe meinen Artikel: Die Lehre von der angioneurotischen und hämatogenen Hautentzündung. Dermatologische Zeitschrift, Bd. XVII, Heft 9, 1910.



neurosenlehre zu verlassen und an ihre Stelle die Lehre von der hämatogenen Entzündung zu stellen. Die pathologischen Prozesse, welche die neue Auffassung vorzüglich ins Auge faßte, waren die Erytheme (toxische, medikamentöse, „idiopathische"), die Urtikaria und verschiedene blasenbildende Ausschläge. Gleichzeitig wurden auch die klinischen Beobachtungen, welche die ausschließlichen Stützen der alten Angioneurosenlehre geliefert hatten, kritisch gesichtet und als Ergebnis dieser Sichtung behauptet, daß ein Teil dieser Beobachtungen nicht mit gehöriger Umsicht angestellt und zu falschen Folgerungen benützt worden sei, ein anderer Teil aber mit ebensoviel Berechtigung, als durch die Annahme einer neurogenen Entstehung, auf andere Weise erklärt werden, demnach nicht unbedingt als Stütze der Angioneurosentheorie betrachtet werden könnte.

Die neue Auffassung bezieht sich demnach ausschließlich — und dies wurde in den diesbezüglichen Arbeiten mehrfach betont — auf rein entzündliche, exsudative Prozesse. Von einfachen Störungen der Blutzirkulation haben auch die Anhänger der neuen Auffassung anerkannt, daß sie durch Störungen der Innervation hervorgerufen werden können. Die pathologischen Prozesse aber, welche zu Nekrose führen (Herpes zoster, spontane Hautgangrän), wurden expressis verbis aus dem Bereiche der hämatogenen Hautentzündung ausgeschlossen, u. zw. schon deshalb, weil sich in diesen Fällen die Entzündung bloß als Begleiterscheinung der Nekrose präsentiert. Das Studium der Pathogenese dieser nekrotischen Prozesse bildet eine Aufgabe für sich. Eine Ausnahme mußte notwendigerweise mit jenen Fällen von Hautgangrän gemacht werden, welche zur Begründung der Lehre von der angioneurotischen Entzündung herangezogen worden waren. Diese Fälle wurden bloß wegen dieser ihrer Beziehung mitbesprochen.

Und eigentümlicherweise beschränkt sich heute die Diskussion beinahe ausschließlich auf diese ganz abseits liegenden, seltenen Fälle. Die Anhänger der Lehre von der angioneurotischen Entzündung beschreiben sie immer wieder, experimentieren mit den Patienten, faradisieren, kelenisieren, suggerieren an ihnen herum. Was soll denn damit bewiesen werden! Gesetzt den Fall, die Experimente hielten alle einer strengen Kritik stand, wäre damit eine Basis gewonnen für die neurogene Auffassung einer gewöhnlichen Urtikaria oder eines Erythema multiforme? Sind denn die Bedingungen, unter welchen z. B. ein Chininexanthem oder eine Urticaria ab ingestis auftritt und verläuft, nicht himmelweit verschieden von einem in Nekrose und Narbenbildung ausgehenden Prozeß, der, sagen wir, bei einem gesunden Assistenten des Prof. Kreibich nach



wacher Suggestion auftritt, oder sind etwa die Verhältnisse, unter welchen ein Erythema nodosum oder ein erythematöses Antipyrinexanthem zur Entwicklung gelangt, in irgend etwas vergleichbar mit erythematösen, urtikariellen oder blasigen Hautveränderungen, welche durch Reizung der Haut von nervösen Personen meinetwegen „reflektorisch“ erzeugt werden. Selbst dann also, wenn man geneigt wäre anzunehmen, daß alle die Suggestionsversuche und die Versuche, mit welchen der reflektorische Entstehungsmodus bestimmter Hautveränderungen nachgewiesen werden sollte, zu Unrecht so scharf kritisiert worden sind, selbst wenn man zugeben würde, daß meine Skepsis in bezug auf diese Fälle — wie mir Mathes vorwirft — zu weit gehe und daß ich „das Beobachtungsvermögen anderer Autoren in Frage ziehe“, so könnte doch damit höchstens ein Erklärungsmodus für einen ganz kleinen, engen Kreis von Fällen, respektive für die Entstehung ihrer zumeist nekrotisierenden Hautveränderungen gewonnen sein. Es läge aber damit absolut keine Berechtigung vor, diese Pathogenese für die große Masse von sonstigen Entzündungen zu verwerten, welche vom Innern des Organismus her erzeugt werden. Und die Berechtigung wäre heute eine noch geringere, wo viele experimentelle Tatsachen, welche mit den klinischen Beobachtungen im vollsten Einklange sind, die Annahme eines hämatogenen Ursprungs dieser Entzündungen gestützt haben. Die Entscheidung dieser Frage hat demnach eigentlich für die Pathogenese dieser Entzündungen keine Bedeutung. Diese Beobachtungen und Experimente sind in dieser Beziehung ganz außerordentlich überschätzt worden und sie haben von diesem Standpunkt aus die scharfe Kritik, welche an ihnen geübt wurde, und welche von Mathes so übel genommen wird, eigentlich nicht verdient.

Anders steht die Sache freilich, wenn die Frage aufgeworfen wird, ob es überhaupt möglich ist, Hautentzündungen ausschließlich durch Nerveneinflüsse zu erzeugen. Wird diese Frage aufgeworfen, so müssen die klinischen Beobachtungen und Experimente, wie sie z. B. von Kreibich ausgeführt worden sind, genau auf ihren Wert geprüft werden, weil sie ja die hauptsächlichsten Stützen der angioneurotischen Auffassung sind.

Man kann sich aber recht schwer vorstellen, daß man durch ähnliche Beobachtungen und Experimente, wie sie Kreibich ausgeführt hat, ganz eindeutige Resultate erhalten kann. Selbst wenn sie einwandsfrei gelängen, wird man kaum über einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit für die aufgestellte Annahme gelangen. Einen vollständigen, stringenten Beweis auf diesem Wege zu erbringen, ist bei der Kompliziert-



heit der Verhältnisse, unter welchen der klinische Versuch ausgeführt wird, kaum zu erhoffen. Keineswegs ist der Wert dieses Untersuchungsmodus mit dem des Tierversuches auch nur im entferntesten zu vergleichen, bei welchen das zu untersuchende Phänomen unter bekannten und im voraus bestimmten Voraussetzungen verläuft. Durch den gelungenen Tierversuch wäre die Existenz einer angioneurotischen Entzündung ohne weiteres erwiesen. Wie sehr aber klinische Beobachtungen mehrdeutig sind, zeigt ja auch das vorliegende Beispiel: Matzenauer und Polland, nach ihnen Friedeberg, plädieren für eine hämatogene, Kreibich und Mathes für eine neurogene Entstehung derselben Hautveränderungen in denselben Fällen. Kreibich behauptet, der Wert der Befunde von Matzenauer und Polland wäre für die allgemeine Pathologie noch größer gewesen, wenn die Autoren zu der Auffassung einer Gangraema neurotica dysmenorrhoica gekommen wären und den Befund nicht in die Gruppe der toxischen Entzündungen eingereiht hätten und trachtet dann die Ergebnisse der genannten Autoren im Sinne der neuristischen Auffassung umzudeuten. Bedenkt man, welchen Standpunkt Kreibich seit langem in dieser Frage einnimmt, so ist diese Stellungnahme ohne weiteres verständlich. Ich hingegen, da ich den entgegengesetzten Standpunkt einnehme, finde die Bedeutung der Arbeit gerade darin, daß die Autoren die Auffassung ähnlicher Fälle als hämatogene Entzündungen durch wertvolle Untersuchungen gestützt haben und den Weg zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung auch für andere Prozesse gewiesen haben. Gesetzt aber den Fall, die genannten Autoren hätten für die Annahme eines Toxins, welches im Blute kreisen und die Hautentzündung erzeugen soll, keine genügende Untersuchungsergebnisse vorgebracht, so liefert doch auch schon die Tatsache der Möglichkeit einer solchen, von der Kreibichs verschiedenen Annahme den Beweis, daß auf die Weise, wie Kreibich will, d. h. durch noch so geschickte Deutungen klinischer Beobachtungen allein die Frage nicht zur Entscheidung gebracht werden kann.

Oder nehmen wir ein Detail: die Symmetrie der Herde. Die symmetrischen Herde treten nicht immer gleichzeitig auf, sondern es besteht zwischen dem Zeitpunkt ihres Auftretens des öfteren ein kürzerer oder längerer Abstand. Matzenauer und Polland nehmen zur Erklärung dieser Erscheinung an, daß durch einen reflektorischen Vorgang an der symmetrischen Stelle eine Gefäßdilatation auftritt, welche ein leichteres Haften des Toxins bewirkt. Kreibich behauptet, daß für diese Annahme jede klinische Grundlage fehle, „wohl tritt dieser symmetrische Reflex auf, dann bildet sich aber auch gleich das

ganze Phänomen aus und das ganze Hautphänomen ist Reflex". Es ist nicht einzusehen, warum diese letztere Annahme besser gestützt sei, als die erstere. Aber ich biete noch eine Erklärung an, die recht einfach ist. Die Erklärung dafür, daß ein oder das anderemal die symmetrisch gelegene Hautveränderung später in die Erscheinung tritt ist die, daß sie wegen geringerer Intensität der Einwirkung des toxischen Agens an der betreffenden Stelle langsamer zur Entwicklung gelangt. Tritt sie sehr viel später als die entsprechende der anderen Seite auf, so könnte es sich auch um eine Summation toxischer Reize an der schon angegriffenen, aber bloß wenig veränderten Stelle handeln in der Weise, daß vorerst keine klinisch wahrnehmbaren Veränderungen Platz greifen, daß aber dann das im Blute weiter kreisende toxische Agens, welches ja mittlerweile auch neue Herde erzeugt, die schon angegriffene Stelle weiter schädigt, so daß endlich die pathologischen Veränderungen auch bei klinischer Beobachtung manifest werden. Wie man sieht, ist die Lehre von der hämatogenen Entstehung auch nicht verlegen, wenn es gilt, Erklärungen für die klinischen Geschehnisse zu liefern. Und in diesem Falle ist sie nicht einmal gezwungen, „eine Anleihe bei der nervösen Auffassung" zu machen. Es geht auch ohne Reflex.

Übrigens hat auch die Annahme von Matzenauer und Polland nichts mit der angioneurotischen Entzündungstheorie zu tun und Kreibich ist im Unrecht, wenn er ihnen vorwirft, eine „Anleihe" bei der letzteren gemacht zu haben. Denn, um es wieder einmal zu sagen, wer den Standpunkt einnimmt, daß die Existenz einer angioneurotischen Entzündung bis zum heutigen Tage noch nicht bewiesen sei, leugnet damit nicht auch die Beeinflußbarkeit der Blutgefäße von seiten der vasomotorischen Zentren unter pathologischen Verhältnissen. Was in Frage gestellt wird, ist doch bloß die Existenz einer Entzündung, welche in ihrer Gänze von den vasomotorischen Zentren abhängig ist. Das ist zu wiederholten Malen gesagt worden. In meiner letzten hierauf bezüglichen Arbeit (Zeitschrift für Dermatologie 1910) habe ich mich diesbezüglich folgendermaßen geäußert: „Philippson und ich haben mehrfach darauf hingewiesen, daß der anatomische Bau der Blutgefäße ein derartiger sei, daß eine Reizung der von verschiedenen Autoren in die Gefäßwand verlegten peripherischen Gefäßganglien durch jeden rein lokal wirkenden Entzündungsreiz stattfinden kann, da dieser Gelegenheit hat, sämtliche Gefäßwandelemente zu schädigen. Es werden sich demnach bei jeder Entzündung Folgeerscheinungen dieser Reizung einstellen können. Auch reflektorisch ausgelöste Wirkungen auf das Kaliber der Blutgefäße können sich natürlich bei jeder Ent-

zündung einstellen, sofern die Verbindung mit den Zentren noch funktioniert. Bloß diejenigen exsudativen Vorgänge können als Angioneurosen aufgefaßt werden, welche direkte und ausschließliche Folgen der pathologischen Funktion des vasomotorischen Nervensystems darstellen." Das heißt, nicht bloß Kaliberschwankungen der Gefäße, auch die Gefäßwandalteration muß als Folge der vasomotorischen Innervationsstörung zur Entwicklung gelangen, wenn von einer angioneurotischen Entzündung die Rede sein soll. Damit, daß man die Gefäßwandalteration der direkten Einwirkung des entzündungserregenden Faktors (Toxin, Arzneimittel, Mikroorganismen etc.) auf sämtliche Gefäßwandelemente unterstellt, hat man eo ipso das Wesen einer angioneurotischen Entzündung verleugnet. Daran wird nichts geändert durch die Annahme, daß die Lokalisation einer vom Innern des Organismus her erzeugten Entzündung manchmal — recht selten, wie man auf Grund der Kenntnis des einschlägigen Materials bekennen muß — auf irgend eine noch unbekannte Weise von dem Nervensystem abzuhängen scheint. Ich habe auf p. 708 meiner Arbeit[1]) einige Beispiele hiefür angeführt und als Erklärungsmöglichkeiten hiefür angegeben: „Abnormitäten der Blutzirkulation" — welche unter Nerveneinfluß entstehen und —, „welche das Haftenbleiben des pathogenen Agens auf der gelähmten Seite begünstigen oder erschweren, Störungen der Ernährung der Haut an der gelähmten Körperseite, welche das Eindringen von Mikroorganismen und ihre Vermehrung in der Epidermis begünstigen."

Diese meine Annahmen stützen sich auf die Tatsache, daß auch solche entzündliche Hautveränderungen, welche von Krankheitserregern aus der Klasse der Mikroorganismen auf embolischem Wege (Syphilis, Variola) oder durch direkte Infektion der Haut von außen her erzeugt werden (Vakzine, pyogene Epidermisinfektion), sich ausnahmsweise einseitig, auf einer gelähmten Körperhälfte lokalisieren, oder gerade diese verschonen. Ohne die Richtigkeit der Matzenauerschen und Pollandschen Deutung für erwiesen zu halten, glaube ich demnach, daß man ganz gut zugeben kann, daß die symmetrische Lokalisation der durch einen längeren Zeitabstand von einander getrennten Herde auf dem Wege einer reflektorischen Gefäßdilatation zu stande kommt, welche das Haftenbleiben des im Blute kreisenden Toxins an der Gefäßwand begünstigt, ohne damit, wie Kreibich behauptet, eine „große Anleihe" bei der nervösen Auffassung der Entzündung gemacht zu haben. Denn von letzterer nehmen ja die genannten Autoren an, daß sie in Folge der direkten Einwirkung des Toxins auf die Gefäßwand und nicht durch Vermittlung des vasomotorischen Nervensystems entstehe. Bloß

[1]) Zeitschrift für Dermatologie s. o.

die Lokalisation der symmetrischen Herde soll durch einen Reflex bestimmt werden.

In unseren Darlegungen ist auch dafür die Begründung enthalten, weshalb wir es für überflüssig halten, auf alle Fragen eine Antwort zu suchen, welche Kreibich auf Grund von in der Literatur niedergelegten, schlecht und recht — des öfteren eher schlecht als recht — beschriebenen und eigenen Beobachtungen aufwirft und von welchen er behauptet, daß die Theorie der hämatogenen Entzündung sie nicht zu beantworten vermag. Wenn es sich um die Deutung der klinischen Phänomene handelt, so ist, wie wir gezeigt haben, keine Theorie verlegen. Und eine gelungene Deutung verhindert nicht, daß sie durch die experimentelle Forschung als falsch erwiesen wird. Ein ganz überzeugendes Beispiel hiefür liefert in der uns beschäftigenden Frage unter anderem die Deutung der lokalen Tuberkulinreaktion als „Spätreflex" im Sinne Kreibichs von Moro. Nun hat aber Frey auf meine Veranlassung die Tuberkulinreaktion nach Pirquet in zwei Fällen vollständiger Ulnarislähmung traumatischen Ursprungs im Endausbreitungsbezirke der genannten Nerven ausgeführt und diese fiel positiv aus.[1]) Die „gelungene" Deutung im Sinne der angioneurotischen Entzündung wurde damit hinfällig. In meiner oben zitierten Arbeit sind noch andere ähnliche Beispiele zu lesen. Daraus, daß eine Deutung gelingt oder nicht, folgt demnach für die aufgeworfene Frage überhaupt nichts. Wichtig ist es aber festzustellen, daß die Theorie der hämatogenen Entzündung auf einer Reihe experimenteller Tatsachen beruht, die Hypothese von der angioneurotischen Entzündung jedoch bloß über „gelungene Deutungen" klinischer Beobachtungen verfügt.

Kreibich ist der Meinung, daß der Arbeit von Matzenauer und Polland das eine große Verdienst zukommt, „das einschlägige Material dauernd von dem Verdachte des Artefaktes gesäubert zu haben, so daß sich die Diskussion nicht mehr mit der Frage „„Sein oder Nichtsein"", sondern mit der Art der Entstehung befassen kann". Auch Matzenauer und Polland waren der Meinung, ihre Fälle gegen die Möglichkeit einer solchen Deutung verteidigen zu müssen und zwar deshalb, weil einer der von ihnen beobachteten Fälle auch von Kreibich beschrieben und im Sinne seiner Angioneurosentheorie verwertet wurde und sie irrtümlicherweise der Meinung waren, daß auch in diesem Falle „die Spontaneität der aufgetretenen Hautphänomene von anderer Seite (Török) bezweifelt wurde". Dies ist aber keineswegs der Fall gewesen. Ich habe nicht alle von Kreibich in seiner Monographie beschriebenen Hautphänomene als Artefakte bezeichnet. Noch in meiner letzten

[1]) S. meinen Artikel in der Zeitschr. f. Dermatologie.



diesbezüglichen Publikation[1]) habe ich erklärt, daß die Hautveränderungen in manchen Fällen mit den Experimenten, auf welche sie fälschlich bezogen wurden, in gar keinem Zusammenhang standen, sondern Symptome einer Hautkrankheit waren, von welchen die Versuchspersonen schon früher befallen waren. Von dem gemeinsamen Falle Kreibichs und Matzenauers[1]) habe ich in meinem 1906 erschienenen Artikel, auf welchen sich die genannten Autoren beziehen, folgendes geschrieben: „Bei diesem Mädchen entstanden . . . Hautveränderungen . . ., deren Ätiologie und Pathogenese aus der Krankengeschichte nicht eruierbar ist.“ Und meine Argumentation läuft darauf hinaus, daß in diesem Falle die im Anschluß an die Suggestion aufgetretenen Herde, ebenso wie die anderen Hautveränderungen ganz unabhängig von der Suggestion entstanden sind. Und in der Fußnote [2]) ist zu lesen, daß ich auch die Hautveränderungen im Falle III Kreibichs für spontan entstandene halte. In meinen Bemerkungen zu der Erwiderung Prof. Kreibichs auf meinen Vortrag „„Die Angioneurosenlehre und die hämatogene Entzündung.““ (Wien. klin. Wochenschrift 1907, 4) schrieb ich in bezug auf die Versuche Kreibichs folgendes: „. . . . . daß die Hautveränderungen, sofern sie nicht spontan d. h. unabhängig von dem Experimentator, als Folge der ursprünglichen Krankheit entstanden sind, entweder als unmittelbare Resultate der experimentellen Einwirkung oder als von der Versuchsperson sich selbst zugefügte artefizielle Hautveränderungen zu betrachten sind.“ Die Arbeit von Matzenauer und Polland bringt demnach bloß eine Bestätigung meines Standpunktes inbezug auf den Fall IV von Kreibich. Denn auch die genannten Autoren kommen auf Grund ihrer Experimente zu dem Schlusse, daß durch die experimentelle Reizung der Haut keine Hautveränderungen zu erzielen sind, solche aber, welche sich ausnahmsweise nach dem Experimente eingestellt haben, Symptome der ursprünglichen Krankheit und nicht Folgen der experimentellen Reizung waren.

Die Frage ob Artefakt oder nicht ist demnach mit den Beobachtungen von Matzenauer und Polland nicht aus der Welt geschafft. Gerade das Gegenteil ist der Fall. Denn ihre Versuche beweisen, ebenso wie die früheren von Brandweiner, daß auf dem Wege, welchen Kreibich gezeigt, bei einwandsfreiem Experimentieren, keine Hautveränderungen zu produzieren sind. Sie stützen demnach den Verdacht gegen die Versuchsresultate im Falle I Kreibichs. Durch die wahllose Nebeneinanderstellung der Fälle wird die Sachlage verdunkelt und es gehört gar nicht die besondere Geschicklichkeit dazu, welche mir Kreibich zumutet, um zu bemerken, daß er Fälle verschiedener Dignität und Hautveränderungen verschiedener Pathogenese durcheinander wirft.

[1]) l. s. c. pag. 634. [2]) Fall IV Kreibichs.

Aus dem pathologisch-anatomischen Universitätsinstitut in Wien
(Vorstand: Hofrat Professor Dr. Weichselbaum).

Über ein ossifizierendes Chondrom der Haut.

Von

Dr. **Max Straßberg.**

(Hiezu Taf. II.)

„Echte Chondrome und Osteome der Haut sind extrem seltene Befunde" sagt Unna in seiner Histopathologie. Wir fanden in der Literatur nur ganz wenige Fälle von reinen Chondromen der Haut, die der Kritik standhalten können. Die übrigen, unter diesem Namen beschriebenen Fälle sind entweder nicht ganz sichere Chondrome oder enthalten Beimengungen epithelialer Elemente und sind dann zumeist den Mischtumoren der Speicheldrüsen zuzurechnen, wie sie in der Umgebung der Mund- und Nasenhöhle vorzukommen pflegen.

Für ein echtes Chondrom des Unterhautbindegewebes halten wir die von Braumüller (1883) beschriebene kirschkerngroße Geschwulst in der Gegend des rechten Scheitelbeinhöckers bei einer 23jährigen Frau. Der Tumor ließ sich mit dem Skapellstiel ohne jede Mühe aus dem zwischen Kutis und Galea liegenden Bindegewebe herausheben und bestand größtenteils aus hyalinem Knorpelgewebe mit teilweiser Verknöcherung. Ganz ähnlich scheint der von Israël (1876) kurz erwähnte Fall gewesen zu sein. Der zitronengroße Tumor saß am hinteren Teil der rechten Scheitelbeingegend auf, war gegen den Knochen beweglich, mit der bedeckenden Haut aber fest verwachsen und bestand durchwegs aus hyalinem Knorpelgewebe. Das von Schuberg (1864) mitgeteilte Enchondrom des Unterhautbindegewebes war rund, höckerig und nußgroß, saß unterhalb des linken Ohres eines 16jährigen Patienten und ist schon durch diese typische Stellung allein verdächtig, von der Parotis ausgegangen zu sein, wenngleich auch kein histologischer Befund vorliegt.

Jedenfalls dürfte das Knorpelgewebe das Bild des Tumors beherrscht haben. 1856 berichtete C. O. Weber über einen Fall von verkalktem Enchondrom der Stirne bei einem 17jährigen Mädchen. Er zitierte noch in einer Statistik 14 Fälle von Enchondromen des Unterhautzellgewebes aus der älteren Literatur, doch erscheint uns diese Zusammenstellung nicht ganz zuverlässig zu sein, da z. B. Enchondrome in der Zunge und zwischen den Muskeln darunter angeführt sind.

Piechi untersuchte 1904 einen 10 *mm* langen und 8 *mm* breiten Tumor am Vorderarme eines 70jährigen Mannes. Die Geschwulst entstand in der Wand einer kleinen Vene und soll ein Chondrom gewesen sein. Piechi war seiner Diagnose scheinbar selbst nicht ganz sicher; auch die beigegebenen Abbildungen sind nicht sehr überzeugend.

Die nun folgenden Mischgeschwülste seien nur deshalb an dieser Stelle genannt, weil sie in der Literatur als Chondrome der Haut geführt werden.

Dolbeau beschrieb 1860 drei erbsengroße Geschwülste am Rücken einer Frau, von denen die eine ein Enchondrom gewesen sein soll; leider fehlt die mikroskopische Beschreibung hiezu. Außerdem berichtete er über eine nußgroße Geschwulst am Afterrand eines jungen Mannes. Sie bestand zu drei Vierteilen aus Knorpelgewebe, zu einem Vierteil aus Drüsengewebe. Eine andere haselnußgroße Geschwulst aus der Oberlippe eines 30jährigen Mannes soll mikroskopisch Enchondromstruktur gehabt haben. Alle drei Fälle faßte Dolbeau als Enchondrome der Talgdrüsen auf. v. Dembowski untersuchte 1891 ein Chondroendotheliom der Haut an der rechten Wange einer 52jährigen Frau. Die Geschwulst bestand aus einzelnen Läppchen, die Blutgefäße und z. T. Knorpelgewebe enthielten. Auf Grund von Übergangsbildern zwischen den gewucherten Blut- und Lymphgefäßendothelien einerseits und den Knorpelzellen andererseits nimmt v. Dembowski eine metaplastische Umwandlung der Endothelzellen in Knorpelzellen an. 1894 berichtete Unna über ein subkutanes Chondromknötchen der Oberlippe; die peripheren Teile desselben bestanden aus Drüsengewebe, zwischen dem hyalines Knorpelgewebe auftrat, das Zentrum des Tumors bestand bloß aus hyalinem Knorpelgewebe. Es handelte sich seiner Meinung nach um ein Enchondrom, das wahrscheinlich von einem versprengtęn Keim der Lippenschleimdrüsen ausgegangen ist. Rome beschrieb 1902 ein Ostéo-adéno-chondrome im Nacken eines 63jährigen Mannes; der Tumor hatte einen Durchmesser von ungefähr 7—8 *cm* und saß genau in der Mittellinie. Er bestand im wesentlichen aus epithelialen Elementen mit Verkalkung und eingelagertem Knorpel- und Knochengewebe. Die Genese der Geschwulst erklärte der Autor durch eine Absprengung aus dem mittleren und äußeren Keimblatt.

Der Vollständigkeit halber wollen wir als weiteren Knorpelbefund in der Haut den Fall Sabijakinas anschließen, der in einer Laparotomienarbe ein 5 : 3 *cm* großes Knochen-Knorpelstück fand, das zu einem Drittel aus Knorpelgewebe bestand. Es handelte sich jedoch hier nicht



um Tumorgewebe, sondern, wie wir gelegentlich unserer Untersuchungen über heterotope Knochenbildungen in der Haut an einem ähnlichen Befunde nachweisen konnten, um Knorpelgewebe, das durch indirekte Metaplasie aus dem Narbengewebe selbst entstanden war.

Schließlich wollen wir noch erwähnen, daß auch in der Tierpathologie Chondrome der Haut bekannt sind; so beschrieb Janson 1881 ein Enchondroma cysticum ossificans in der linken Flankengegend einer Kuh. Die Geschwulst maß 45:35:25 *cm* und hatte ein Gewicht von 28 *kg*; sie bestand aus hyalinem und Faserknorpel, war stellenweise verkalkt und z. T. verknöchert. Im Innern befand sich eine große Erweichungszyste. Gurlt (1849) und Röll (1885) erwähnten kurz, daß bei Schafen Chondrome im Unterhautbindegewebe der Schulter und Achselgegend vorgefunden wurden.

Bei unserem eigenen Falle handelt es sich um einen walnußgroßen Tumor am Fußrücken eines an der Klinik v. Wagner im Delirium gestorbenen 42jährigen Mannes.

Die Obduktion am 25. Dez. 1911 (Assistent Dr. Erdheim) ergab Ödem des Gehirnes und der Leptomeningen, chronische Tuberkulose des rechten Lungenoberlappens mit ausgedehnter Verkäsung, partielle Anwachsung beider Lungen und substantielles Emphysem derselben, punktförmige Blutungen des Lungenparenchyms in allen Lappen, parenchymatöse Degeneration des Herzens, der Leber und der Nieren, chronischer Milztumor und Perisplenitis adhaesiva.

Die Haut war über dem mandelförmigen knochenharten Tumor gespannt, unverschieblich und wurde durch denselben kuppenartig vorgewölbt. Beim Abtragen des die Geschwulst enthaltenden Hautstückes war keinerlei Verbindung zwischen dem Tumor und der Unterlage — Faszie, Sehnen, Muskeln und Knochen — zu konstatieren. Der Tumor wurde unaufgesägt in Müller-Formol fixiert, nach Entkalkung in Salpetersäure (Schaffersche Methode) in Zelloidin eingebettet und in eine Schnittserie zerlegt. Zur Anwendung gelangten die Färbungen mit Hämatoxilin-Eosin nach van Gieson, die Elastikafärbung nach Weigert, die Schleimfärbung mit Muchaematein und die Färbung nach Gram-Weigert.

Mikroskopischer Befund.

Die den Tumor bedeckende Epidermis besitzt ein breites Stratum corneum, ein wohlausgebildetes Stratum lucidum, ein sich über drei Zellreihen erstreckendes Stratum granulosum, ein entsprechend entwickeltes Stratum spinosum und germinativum. Die



interpapillären Epitheleinsenkungen sind stellenweise verbreitert. Das Korium ist grob- und parallelfaserig, enthält reichliche Schweißdrüsen mit verdickter Membrana propria, mäßig viele, schlecht gefüllte Blutgefäße und ist in den tieferen Schichten über der Kuppe des Tumors hyalin degeneriert. Die Blutgefäße im Korium weisen im allgemeinen eine verdickte Intima auf. In der Höhe des subkutanen Fettgewebes liegt von einer derben Bindegewebskapsel umgeben ein 13 *mm* breiter, 8 *mm* hoher Tumor. Das Kapselbindegewebe ist teilweise hyalin, z. T. schleimig degeneriert und enthält in der nächsten Nähe des Tumors konzentrisch geschichtete Kalkkonkremente. Der Tumor selbst besteht der Hauptsache nach aus Knorpelgewebe, ist jedoch an zahlreichen Stellen von Knochengewebe durchsetzt. Er zeigt verschiedene, gegen das Zentrum hin zunehmende regressive Erscheinungen (Fig. 1). Zuerst kommt es zur asbestartigen Degeneration, dann zur schleimigen Erweichung (Fig. 1 s. E.) und im Zentrum zur Verflüssigung der Knorpelgrundsubstanz (Fig. 1 C.). Auch im Randgebiete des Tumors sieht man kleine Erweichungszentren (Fig. 1 E.). Neben diesen bisher erwähnten Metamorphosen sind im Tumor stellenweise Nekrosen und ganz besonders häufig Verkalkungen zu sehen. In dem breiten Randgebiete des Tumors, das den großen mittleren Erweichungsherd schalenartig umschließt, finden sich zahlreiche, ausgesparte Räume (Fig. 1 M.), welche z. T. Fettgewebe, z. T. mehr oder weniger lockeres Bindegewebe mit spärlichen Blutgefäßen enthalten und manchmal überdies mit einer Lage von Knochengewebe ausgekleidet sind; dieses ist stellenweise recht reichlich vertreten.

Nach dieser kurzen Übersicht wollen wir auf die Einzelheiten des Tumors näher eingehen, wobei wir in folgender Weise vorgehen werden: es soll zunächst das Ausgangsgewebe unseres Tumors, der hyaline Knorpel und Bindegewebsknorpel mit allen ihren regressiven Metamorphosen geschildert werden, ferner das Auftreten von Knorpelkanälen und endlich von Knochengewebe in der Wand der letzteren. Der Knorpel besteht z. T. aus hyalinem Knorpelgewebe, z. T. aus Faserknorpel. Der hyaline Knorpel zeigt den typischen Aufbau: homogene, basophil gefärbte Grundsubstanz, große runde Knorpelzellen

mit deutlichen Knorpelkapseln; manchmal liegen zwei bis drei Zellen in einer gemeinschaftlichen Kapsel. An den wenigen Stellen, an denen hyaliner Knorpel an der Tumoroberfläche liegt, verliert die Grundsubstanz ihr basophiles Tinktionsvermögen, die Zellen haben keine Kapseln mehr, werden schmal, langgestreckt und liegen parallel zur Oberfläche des Tumors. An zahlreichen Stellen ist der hyaline Knorpel verkalkt. Vor allem lagern sich Kalkkörnchen in den Knorpelkapseln ab (Fig. 2 v. K.), in vorgeschrittenen Stadien aber ist die ganze Knorpelgrundsubstanz mit Kalkkörnchen inkrustriert. Eine weitere regressive Erscheinung des hyalinen Knorpelgewebes ist die asbestartige Degeneration. Hier sieht man in der Grundsubstanz eine feine Streifung auftreten, die durch die Auflösung der Kittsubstanz zwischen den Fibrillen bedingt ist. An solchen Stellen liegen manchmal die Knorpelzellen besonders dicht, oft in ganzen Haufen beisammen. Solche Zellgruppen können von einer gemeinsamen Kapsel umgeben sein. Einige Zellen sind geschrumpft und lassen zwischen dem Zellreste und der Zellkapsel oft ein Netzwerk erkennen, das auch sternförmig sein kann und nach Schaffer als geronnene Perizellularsubstanz aufzufassen wäre; andere Zellen haben ein hydropisch aussehendes Protoplasma mit einem strukturlosen Kern, der in einigen Fällen aufquillt und fast die ganze Zelle erfüllt, in anderen aber schrumpft. Im weiteren Verlaufe dieses Rückbildungsvorganges verschwinden die Fibrillen der Knorpelgrundsubstanz allmählich und es kommt zur sogenannten schleimigen Erweichung des Knorpels.

Was den bindegewebigen Knorpel betrifft, so enthält er in seiner Grundsubstanz zahlreiche Bindegewebsfasern. Die Knorpelzellen sind z. T. rund und haben Knorpelkapseln, z. T. fehlen aber dieselben und dann sind die Zellen langgestreckt, zackig und sternförmig, so daß es oft schwer ist, dieses Gewebe noch als Knorpel zu erkennen. Der Faserknorpel am Rande der Geschwulst scheint schubweise gewachsen zu sein, da der Knorpel häufig in Schichten (Fig. 1 S.) übereinander gelagert ist, zwischen denen die Grenzlinien intensiv verkalkt sind. Der Faserknorpel ist besonders am Rande des Tumors von sehr zahlreichen Kalkkörnchen besetzt, die oft eine



beträchtliche Größe annehmen können. Sehr häufig sind die Knorpelkapseln stark verkalkt und an den Stellen, wo die Kapseln fehlen, haben die Knorpelzellen selbst Kalksalze aufgenommen. In diesen Fällen sind die Knorpelzellen bei Hämatoxylin-Eosinfärbung intensiv dunkelblau und lassen sehr deutlich sternförmige Fortsätze erkennen, so daß man sie oft gar nicht von Knochenzellen unterscheiden kann. Gegen das Zentrum der Geschwulst hin geht auch der Faserknorpel die schleimige Erweichung (Fig. 1 s. E.) ein, In diesem Zustande, sieht man eine sich bei Hämatoxylin-Eosinmethode nur mehr blaßrosa färbende Grundsubstanz, deren Zellen gleichfalls an Färbbarkeit eingebüßt haben. Diese lichte Grundsubstanz ist von Bindegewebsfibrillen mit langgestreckten, spindelförmigen Kernen durchzogen, zwischen denen Haufen von Knorpelzellen liegen, die grobwabig sind, oder ein ganz blasses farbloses Protoplasma und einen strukturlosen Kern haben, während die Kapseln zumeist ganz fehlen, stellenweise aber in Form kalkhaltiger Fragmente an den Zellpolen erhalten sind. Auch in der Grundsubstanz sieht man in diesen Stadien stellenweise noch Kalkkörnchen. Mitten in diesem, im vorgeschrittenen Stadium regressiver Veränderung befindlichen Knorpel finden sich vielfach Inseln (Fig. 1 J.) verkalkten Knorpels eingestreut, meist mit scharfer Kalkgrenze.

Im Zentrum des Tumors ist es zur allmählichen Verflüssigung der Knorpelgrundsubstanz und zur Bildung mehrerer Erweichungszysten (Fig. 1 C.) gekommen. Diese Höhlen sind von einer serösen Flüssigkeit erfüllt, die stellenweise ein fädiges Gerinnsel aufweist. Sie werden von einigen Bindegewebsbündeln durchzogen, die sich an den Enden auffasern, enthalten noch Kalkkörnchen und Fragmente verkalkter Knorpelkapseln.

Ein sehr großer Teil des Knorpels ist nekrotisch. Dies kommt darin zum Ausdrucke, daß die Kerne der Knorpelzellen unfärbbar geworden sind. In dem nekrotischen Knorpelgewebe finden sich die nekrotischen Knorpelzellen und z. T. auch die Grundsubstanz stark verkalkt. Dies ist insbesondere in der Nähe der Tumorkapsel oder der Markkanäle zu sehen. In den

nekrotischen Knorpelgebieten ist auch das die Knorpelkanäle ausfüllende Bindegewebe nekrotisch.

Hier wäre noch einzufügen, daß wir mittelst der Weigertschen Elastikafärbung im Knorpelgewebe keine elastischen Fasern nachweisen konnten.

Die bereits erwähnten verschieden großen Markräume enthalten manchmal Fettgewebe, sonst lockeres gefäßführendes oder derbes, verkalktes Bindegewebe (Fig. 2 v. B.), stellenweise liegen Fett- und verkalktes Bindegewebe nebeneinander in einem solchen Markraum. Die Bindegewebsverkalkung in den Markräumen ist an ihrer Peripherie oft am intensivsten, sie ist aber auch mitunter im lockeren Bindegewebe in Form von Kalkkörnchen nachzuweisen. An den Stellen, an welchen das Bindegewebe locker und gefäßführend ist, verhält es sich wie Knochenmark bei der enchondralen Ossifikation, eröffnet die Knorpelzellhöhlen, führt zur Bildung größerer Markräume und setzt an die Knorpelgrundsubstanz dünne Knochensäume an. Der angelagerte Knochen ist von lamellärer Struktur und bildet sehr häufig typische Haversische Systeme. Stellenweise sieht man größere Knochenlager, deren zahlreiche intensiv gefärbte Kittlinien für einen stattgehabten, regen Umbau sprechen. Gegenwärtig ist der Umbauprozeß im Knochengewebe fast vollständig zur Ruhe gekommen, man sieht weder Osteoklasten, noch Osteoblasten. Auch der Knochen ist größtenteils nekrotisch (Fig. 2 Kn.). An solchen Stellen sind die Knochenkörperchen entweder leer oder die noch vorhandenen Knochenzellen ungefärbt. Die Knochengrundsubstanz ist nicht so leuchtend gefärbt wie im lebensfähigen Knochen und läßt meist auch nicht mehr die feine lamelläre Struktur erkennen (Fig. 2 Kn_1). Über die Verkalkung des Knochengewebes läßt sich bei dem in Salpetersäure entkalkten Materiale nichts aussagen, doch ist mit Sicherheit anzunehmen, daß bei dem allenthalben reich verkalkten Tumor auch das Knochengewebe kalkhaltig gewesen sein mag.

Wenn wir unsere Befunde kurz zusammenfassen, so können wir sagen: Wir haben im subkutanen Bindegewebe ein teils aus hyalinem, teils aus Faserknorpel bestehendes Chondrom gefunden, das gegen das Zentrum hin fortschreitende Zerfalls-



erscheinungen aufweist und in den Randpartien von Markräumen durchzogen ist, deren Wand stellenweise aus enchondral gebildetem Knochengewebe besteht. Den Entwicklungsgang des Chondroms erklären wir uns auf die Weise, daß in demselben Zerfallserscheinungen auftraten, das Bindegewebe an diesen Stellen einwucherte und an den verkalkten Knorpelpartien auf enchondralem Wege zur Knochenbildung führte. Im weiteren Verlaufe jedoch setzten ungünstige Ernährungsverhältnisse ein, das eingewucherte Bindegewebe wurde sklerotisch und verkalkte, die regressiven Erscheinungen im Knorpel nahmen in erhöhtem Maße zu, Knorpel und Knochen wurden teilweise nekrotisch.

Bei den Erörterungen über die Genese der Chondrome in der Haut müssen wir die Mischgeschwülste und die nicht ganz sicheren Chondrome von vornherein ausschließen. Israel äußerte sich gar nicht über die Entstehung seines Falles. Braumüller konnte bei seinen diesbezüglichen Erwägungen zu keinem Resultate kommen; selbst die bei der Nähe des Skelettes sonst verlockende Annahme einer Keimabsprengung von demselben, konnte bei dem bindegewebig vorgebildeten Schädeldach nicht in Betracht kommen. Auch in unserem Falle können wir nach dem histologischen Befunde nichts sicheres aussagen, doch scheint uns die Vermutung einer Keimabsprengung vom benachbarten Fußskelett noch am ehesten zutreffend zu sein, um so mehr, als wir in unseren Präparaten für eine andere Entstehungsart keinerlei Anhaltspunkte gewinnen konnten.

Literatur.

Braumüller. Ein ossifizierendes Enchondrom der weichen Schädeldecken. Chir. Zentralbl. X. Nr. 42. p. 665. 1883.

v. Dembowski. Onkologische Beiträge. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. XXXII. Heft 3. 1891.

Dolbeau. Über das Enchondrom der Talgdrüsen. Gaz. des hôp. 1860.

Gurlt. Nachträge zum I. Teile des Lehrbuches der pathologischen Anatomie der Haussäugetiere. 1849. p. 10.



Israel. Bericht über die chirurgische Abteilung des jüdischen Krankenhauses zu Berlin für den Zeitraum vom 1. Januar bis 1. Oktober 1875. Langenbecks Archiv. Bd. XX. p. 11.

Janson. Über zwei Fälle von Enchondrom. Archiv für Tierheilkunde. Bd. VII. p. 207. 1881.

Picchi, Luigi. Di un tumore a forma encondromatosa soiluppatosi nella parete di una vena. Lo sperimentale 1904.

Röll. Pathologie und Therapie der Haustiere. Wien 1885. Band I. pag. 313.

Rome, M. Tumeur congénitale du cuir chevelu a tissus multiples (ostéo-adéno-chondrome). Gaz. des hôp. Nr. 95. 1902.

Sabijakina. Knochenbildung in einer Laparotomiewunde. Russki Wratsch. 1910. Nr. 32.

Schaffer. Die Verknöcherung des Unterkiefers und die Metaplasiefrage. Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. XXXII. 1888.

Schuberg. Enchondrom im Unterhautbindegewebe. Ärztl. Mitteilungen aus Baden. 1864. p. 185.

Straßberg. Über heterotope Knochenbildungen in der Haut. Virchows Archiv. Bd. CCIII. Heft 1. 1911.

Unna. Lehrbuch der spez. patholog. Anatomie von Orth. 8. Lief. Ergänzungsband. II. Teil.

Weber, C. O. Die Knochengeschwülste. I. Abteil.: Die Exostosen der Enchondrome. Bonn 1856. p. 97.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Fig. 1. Lupenvergrößerung. s. E. = schleimige Erweichung, C. = Erweichungszysten, E. = Erweichungszentrum im Randgebiete des Tumors, M. = Markräume, I. = Inseln verkalkten Knorpelgewebes, S. = schichtweise Übereinanderlagerung des Bindegewebsknorpels.

Fig. 2. Detailbild aus den äußeren Schichten des Tumors. $^{120}/_{1}$: K. = Knorpelgewebe, v. K. = verkalkte Knorpelkapseln, Kn. = nekrotisches Knochengewebe, Kn_1 = nekrotisches Knochengewebe ohne lamelläre Struktur, v. B. = verkalktes Bindegewebe in den Markräumen.



Aus der Hautklinik des städtischen Krankenhauses
zu Frankfurt a. M.

Über Erythema exsudativum multiforme vegetans.

Von

Prof. **Karl Herxheimer** und Dr. **Karl Schmidt**.

In der Hautklinik des städtischen Krankenhauses kam vor kurzem ein Fall von Erythema exsudativum multiforme zur Beobachtung, der dadurch ein besonderes Interesse verdient, daß er mit Vegetationsbildungen verknüpft war. Solche Wucherungsprozesse können ja nun allerdings bei allen mit Blasenbildung einhergehenden Hautkrankheiten sich entwickeln, aber beim Erythema exsudativum multiforme ist diese Erscheinung bisher doch noch nicht beobachtet worden, wenigstens ist es uns nicht gelungen, in der Literatur etwas Einschlägiges zu finden. Diese Außergewöhnlichkeit von Wucherungsvorgängen beim Erythema exsudativum multiforme mag in der Flüchtigkeit und dem schnellen Abklingen der Erkrankung ihre Erklärung finden; eine Wucherung ist eben nicht möglich, weil die Hautläsion nur zu kurz besteht und sich zu schnell wieder zur Norm zurückbildet.

In unserem Falle handelte es sich um ein 19jähriges, grazil gebautes, schwächliches, blaß aussehendes Mädchen; es gab an, daß es vor 3 Jahren zum ersten Male einen Ausschlag mit Schwellung und Bildung von Eiterbläschen auf der Schleimhaut der Oberlippe gehabt hatte, der in 4—5 Wochen heilte. Diese Erkrankung, die jedesmal mit dem Eintreten der Menstruation verknüpft war, wiederholte sich noch viermal in mehr oder weniger großen Zeitabständen, aber die Haut blieb immer frei. Anfang Februar d. J. nun bemerkte Patientin wieder eine Blasenbildung auf der linken Wangenschleimhaut, die sich allmählich auf die Zunge und die übrige Wangenschleimhaut ausdehnte und Patientin beim

Essen hinderte. Fast zu gleicher Zeit traten Bläschen auf dem Finger- und Handrücken auf. Als Patientin 8 Tage später die städtische Poliklinik für Hautkrankheiten aufsuchte, fanden sich vielfach auf Hand- und Fingerrücken, vereinzelt auch auf den Handflächen hochrote Erhebungen, die z. T. ein bläschenförmig erhabenes Zentrum aufwiesen. Auf der Schleimhaut der Unterlippe befanden sich eine Anzahl Bläschen, die bis zum Alveolarrand heranreichten. 8 Tage später war das Bild insofern anders, als fast alle Erhebungen der Haut auch an der Peripherie mit einem Blasenkranz oder Blasenrohr besetzt waren. Nach weiteren 8 Tagen hatte sich eine wesentliche Veränderung herausgebildet. Die Bläschen der Unterlippe waren bis auf die peripheren Anteile, die sich als weißliche Ringe präsentierten, abgeheilt.

Auf der Ulnarseite des unteren Drittels des rechten Unterarms sowie auf dem rechten Handrücken und an der Basis des rechten Zeige-, Mittel- und kleinen Fingers fanden sich linsen- bis markstückgroße, rundliche oder mehr querovale, jetzt braunrote Erhebungen über die Haut, die fast sämtlich eine mehrere *cm* hohe, nicht gyrierte, sehr derbe Erhabenheit im Zentrum aufwiesen. An den Stellen, die eine deutliche Gyrierung aufwiesen, dehnte sich diese etwa in der Fläche von einem $^1/_2$ *cm* nach jeder Richtung aus. Um den Knoten herum fanden sich analoge Effloreszenzen, die ganz mit Krusten bedeckt waren, welch' letztere zum Teil sich absplitterten. Dasselbe Verhalten zeigte der linke Handrücken, nur daß hier die Effloreszenzen viel kleiner waren und demgemäß auch die hornig derben zentralen Erhebungen nur etwa Stecknadelkopfgröße erreichten. Die linke Hand unterschied sich noch dadurch von der rechten, daß hier auf der Handfläche an der Grenze der Hand und der Finger, übergehend auf die letzteren, sich eine Anzahl etwa doppelt linsengroßer Blasen mit weißlichem Epithel und deutlichem roten Rand befanden. Die Nägel waren intakt. Am linken Unterschenkel, in dessen unterem Drittel, befanden sich 3 braunrote, etwa doppelt linsengroße Flecke, mit Krusten besetzt, aber ohne erhabenes Zentrum.

In diesem Stadium der Erkrankung exzidierten wir zwei Effloreszenzen und zwar eine auf der Höhe ihrer Entwicklung stehende, die eine ausgeprägte starke Wucherung aufwies und eine flachere, schon in Rückbildung begriffene. Bevor wir zur Schilderung des histologischen Befundes übergehen, möchten wir noch erwähnen, daß nach weiteren 3 Wochen alles abgeheilt war, zum Teil mit Pigmentierungen.

Im mikroskopischen Bilde des ersten Stückes fällt zunächst die bedeutende Verbreiterung der Hornschicht auf. Da das Stück mitten aus der Wucherung herausgeschnitten ist, weist der Schnitt in seinem ganzen Umfange pathologische Veränderungen auf. Die größte Breite der Hornschicht beträgt



17 μ, ihre kleinste 9 μ. Sie hat bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin in den untersten Lagen eine rötliche Färbung, der eine bläulich gefärbte Schicht folgt. Darüber kommt eine Schicht, die matt rötlich gefärbt ist, und in der vereinzelte, an manchen Stellen tiefblau gefärbte Kerne zerstreut sind. Eine größere haufenförmige Ansammlung solcher Kerne findet sich etwa in der Mitte des Schnittes. Es handelt sich sowohl bei den erwähnten zerstreuten, wie bei der umschriebenen Ansammlung um polymorphkernige Leukozyten. Mit Kresylechtviolett sieht man die Hornschicht tiefblau gefärbt. Man kann leicht feststellen, daß die Hornlamellen sehr breitfaserig sind. Der Unterschied zwischen einer unteren und einer mittleren Schicht läßt sich hier färberisch nicht erkennen, auch die oberste Schicht ist hier blau gefärbt und es heben sich von der blauen Färbung die noch dunkler gefärbten, schon beschriebenen polymorphkernigen Leukozyten deutlich ab. Bakterien sind mit der Gram-Weigertschen Methode nicht zu finden, ebensowenig wie mit dem Löfflerschen und Sahlischen Methylenblau.

Die Epidermis ist ebenfalls stark verbreitert, größte Breite 20 μ, kleinste Breite 7—8 μ. Zunächst fällt in der Epidermis bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin stark ins Auge die Verbreiterung der Keratohyalinschicht. Das Keratohyalin selbst ist in Schollen vorhanden, die im Durchschnitt viel größer sind, als man sie normaler Weise zu sehen gewohnt ist. An manchen Stellen umfaßt die Keratohyalinschicht bis zu 10 Zellaren. Besonders schön tritt die Veränderung der Keratohyalinschicht bei der Vierfachfärbung nach Fränkel hervor. Die Keratohyalinkörner sind dunkelrot gefärbt, sie gehen über in eine ganz gleichmäßig dunkelbraunrot gefärbte Schicht, die in etwas helleren Nuancen allmählich in die grüngelbe Hornschicht übergeht.

Die Retezapfen erstrecken sich in vielfacher Verästelung in das Bindegewebe der Papillargegend hinein, manchmal dickere Zapfen bildend, manchmal mit sehr feinen Verästelungen hineinragend. Hier und da werden innerhalb der Retezapfen, namentlich an der basalen Zylinderzellenschicht, sowie in den unteren Schichten der Epidermis überhaupt einzelne Lymphozyten sichtbar. Bei der Färbung mit Kresylechtviolett ist in der



Epidermis die netzförmige Zeichnung des Protoplasmas klar zu erkennen. An einer Stelle fehlt in den tieferen Schichten, gewöhnlich an beiden Polen der Kerne das Protoplasma und es befinden sich dort in verschiedener Größe und Anordnung helle durchscheinende Stellen (Vakuolen). Manchmal setzt sich diese Vakuolenbildung nach oben hin fort, ohne sich jedoch nach dieser Richtung hin zu vermehren. An einzelnen Stellen ferner sieht man in der Gegend der basalen Zylinderzellenschicht vereinzelt Kernteilungsfiguren. An manchen Stellen sind bis zu 4 solcher Figuren in einem Gesichtsfelde zu sehen.

In den Papillen sieht man vielfach kleine Anhäufungen von Lymphozyten fast immer um die Kapillaren herum, also im großen und ganzen parallel der Längsrichtung der Papillen. Eine derartige Lymphozytose ist auch in den fast überall gestreckten Kapillaren der subpapillären Schicht des Koriums wahrzunehmen. Ganz analoge Verhältnisse treffen wir in den tieferen Schichten des Koriums, während von einer nennenswerten Lymphozytose außerhalb der Gefäßregionen keine Rede ist. Die Schweißdrüsen sind normal, ebenso Haare- und Talgdrüsen, in deren Epithel sich allerdings hier und da ein Lymphozyt sich befindet. Bei der Färbung mit Pyronin-Methylgrün und mit Kresylechtviolett ergibt sich, daß die geschilderten zelligen Infiltrate zum großen Teil aus Plasmazellen besteht. Daneben findet sich auch eine Vermehrung der fixen Bindegewebszellen, deren Protoplasma zum Teil durch das Ödem aufgetrieben ist, so daß die Netze desselben fast überall sehr deutlich geworden sind. Von einer Degeneration des Bindegewebes findet sich nichts.

Die elastischen Fasern sind durch das ganze Bindegewebe gegenüber der Norm sehr vermindert, speziell sind die Papillen fast ganz von elastischen Fasern entblößt. In dem subpapillären Teil des Koriums nehmen sie an Zahl etwas zu, sind aber hier vielfach klein wie auseinandergerissen und an einigen Stellen mit eigentümlichen Windungen versehen, an anderen Stellen direkt rosenkranzförmig. Weiter nach unten sind die Einzelfasern entsprechend der Norm etwas dicker, aber die Zahl der elastischen Fasern nimmt hier nicht zu, eher kann man sagen, daß sie gegenüber dem subpapillären Teil des Koriums etwas abnimmt, ebenso fehlen die elastischen Fasernetze an den Drüsen.

In dem zweiten flacheren Stück sind die geschilderten Veränderungen zwar zum Teil auch noch vorhanden, aber bei weitem nicht so stark hervortretend wie bei den ersten auf der Höhe des Wucherungsstadiums befindlichen. Die Hornschicht ist hier ebenfalls noch verbreitert und zeigt etwa dasselbe histologische Bild wie bei dem ersten Stück, wenn auch in verringertem Maße. Auch eine Verbreiterung der Keratohyalinschicht ist deutlich zu erkennen und bei der Vierfachfärbung nach Fränkel auch eine braunrote Färbung der Übergangsschicht, jedoch ist sie lange nicht so breit wie in den Schnitten des ersten Stückes und auch nicht so intensiv braunrot gefärbt. Auch ist hier der Übergang zu den gelben Fasern der Hornschicht kein allmählicher, sondern ein plötzlicher. Die Zahl der elastischen Fasern tritt zwar auch noch etwas gegen die Norm zurück, aber in jeder Papille ist doch das Lustgartensche Fasernetz zum mindesten angedeutet, in einigen sogar fast vollkommen vorhanden. Die Zahl der Fasern nimmt im subpapillären Teil des Koriums sehr zu und erreicht in den tieferen Schichten des Koriums ihren Höhepunkt, so daß hier an vielen Stellen fast die Norm erreicht wird. Besonders sind auch Talg- und Schweißdrüsen mit elastischen Fasernetzen versehen, und ferner fehlen die im ersten Stück beschriebenen morphologischen Veränderungen der Einzelfasern. Die zelligen Infiltrate in den Papillen und in dem übrigen Teil des Koriums treten etwa in gleicher Weise wie beim ersten Stück in Erscheinung, nur sind hier an dem Aufbau der Infiltrate fast ausschließlich die Plasmazellen beteiligt. Die Bindegewebszellen sind auch hier deutlich ödematös, wie ihr Protoplasma zeigt.

Dieses waren im wesentlichen die histologischen Veränderungen des merkwürdigen, das gewöhnliche Maß der Entzündungserscheinungen beim Erythema exsudativum multiforme so intensiv überschreitenden klinischen Krankheitsbildes. Indessen bildeten sich die Produkte dieser gesteigerten lokalen Entzündung innerhalb weniger Wochen wieder vollständig zurück, und nur noch eine geringfügige Pigmentierung zeigte die Stellen der ehemaligen derben Erhebungen über die Haut an, als die Patientin aus unserer Behandlung entlassen wurde.

Aus der dermatologischen Universitätsklinik in Bern.
(Prof. Dr. Jadassohn.)

Bakteriologische, histologische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Ekzeme und der Pyodermien.

Von

Harold N. Cole,
Ph. B. M. D., Demonstrator in Dermatology and Syphilidology in Western Reserve University, Cleveland, Ohio, U. S. A.

Vor und bei dem 13. internationalen Kongreß in Paris im Jahre 1900 haben die bakteriologischen Untersuchungen über das Ekzem und über die mit diesem Thema in engem Zusammenhang stehenden Pyodermien eine Art Höhepunkt erreicht. Und doch blieben damals über wesentliche Fragen Zweifel bestehen. Daß es sich damit seither noch nicht wesentlich gebessert hat, ergibt z. B. folgendes Zitat aus Rieckes eingehender Übersicht über die Ekzemliteratur von 1900—1910:

„Zehn Jahre sind seitdem verflossen und eine unabsehbare Reihe von Arbeiten zeigt, daß, wo auch immer auf der Welt Dermatologie getrieben wird, die Beschäftigung mit dem Ekzem fortgesetztes Interesse erregt. Die Fülle der Arbeiten beweist aber auch, daß noch immer strittige Punkte vorhanden sind, und, wenn man ehrlich sein will, muß man wohl zugestehen, daß die Fragen, welche auf dem internationalen Kongreß in Paris vor 10 Jahren akut waren und der Lösung harrten, auch heute keine allseitig befriedigende Beantwortung gefunden haben. Noch heute differieren die Anschauungen der einzelnen Schulen und Nationen über die wichtigsten Punkte des Ekzems ganz erheblich, und soviel auch zur Klinik, Pathologie und Therapie des Ekzems Baustein auf Baustein gefügt wurde, so ist doch das Fundament der Krankheit keineswegs als sicher gestellt zu bezeichnen. Ja, es will uns scheinen, als ob mehr denn je, gerade angeregt durch die Verhandlungen des Pariser Kongresses und unter dem Einflusse der literarischen Vor- und Nachklänge dieses Ereignisses verworrene Anschauungen Platz gegriffen



haben und speziell die nosologische Umgrenzung des Krankheitsbegriffes Ekzem unklarer denn je ist."

Wenn Riecke hier von dem „Fundament der Krankheit" spricht, so meint er augenscheinlich die Ätiologie des Ekzems. Wäre diese geklärt, so würde auch die „nosologische Umgrenzung des Krankheitsbegriffes" nicht mehr unklar sein. Daß die Ekzem-Ätiologie eine komplexe ist, darüber kann kaum ein Zweifel vorhanden sein. Ehe aber die schwierigsten Probleme der Bedeutung von Konstitution, Diathesen etc. ihrer Lösung entgegen geführt werden können, sollte über die viel einfacheren bakteriologischen Fragen genügend sicheres Material vorhanden sein. Auch das ist zur Zeit noch nicht der Fall. Ich habe deswegen auf Anregung von Herrn Prof. Jadassohn versucht, noch einige „Bausteine" beizufügen, resp. schon beigefügte auf ihre „Tragfähigkeit" zu prüfen.

In Paris war die eine Hauptfrage die, ob das Ekzem eine bakterielle Erkrankung sei. Die Majorität stand damals auf dem Standpunkt, daß die Vesikel des „Eczéma vrai" bakterienfrei ist. Die damals von fast allen Autoren in den meisten Fällen gefundenen Staphylokokken und die viel weniger beachteten Streptokokken wurden in ihrer Bedeutung sehr verschieden gewertet. Die Einen (z. B. Scholtz und Raab) legten auf sie den wesentlichsten Wert für die gesamte Entwicklung der Ekzeme. Sabouraud faßte jedenfalls einen sehr großen Teil der speziell bei den sog. chronischen Ekzemen vorhandenen Veränderungen als durch Staphylokokken und Streptokokken bedingt auf und suchte auch histologisch den Beweis zu liefern, daß diese Veränderungen den nach seiner Ansicht differenten und charakteristischen Effekten der beiden wesentlichen banalen Infektionserreger entsprechen, d. h. der Impetiginisation im Sinne der Impetigo Bockhart und im Sinne der Impetigo Tilbury Fox. Ja, er behauptet sogar die Existenz von Staphylo- und Streptodermitiden, ohne daß ein bakterienfreies Ekzem voranzugehen brauche. Unna stand damals und steht wohl jetzt noch auf dem Standpunkt der spezifisch bakteriellen Natur der Ekzeme. Die bakterienfreien Bläschen führt er auf Reizwirkungen von außerhalb der Bläschen vorhandenen Bakterien zurück. Ähnlich wie Brocq und Veil-

lon betonte auch Jadassohn auf Grund der in seiner Klinik angestellten Untersuchungen Frédérics, daß die Rolle, welche Staphylo- und Streptokokken bei der Entwicklung der Ekzeme haben, noch sehr verschieden sein könne und weiterer Untersuchung bedürfe.

Es würde viel zu weit führen, wenn ich auf alle seither zu diesen Fragen erschienenen Arbeiten hier ausführlicher eingehen wollte. Ich werde sie hier und da noch im Verlauf meiner Arbeit erwähnen müssen. Hier möchte ich nur hervorheben, daß es wesentlich 3 Fragen waren, deren Bearbeitung mir Herr Prof. Jadassohn vorgeschlagen hat.

In erster Linie sollte ich die Beziehungen der histologischen und der bakteriologischen Befunde bei den Ekzemen zu einander studieren, um zu erforschen, wie weit sich der Einfluß der banalen Infektionen bei ihnen erweisen läßt.

In zweiter Linie sollte ich die Streptokokken bei den Ekzemen und bei den Pyodermien einer Untersuchung unterziehen, speziell in bezug auf ihr hämolytisches Vermögen.

In dritter Linie sollte ich die Versuche von Bockhart, Bender und Gerlach über die ekzematogene Bedeutung der in den Staphylokokken-Kulturfiltraten enthaltenen Stoffe einer Nachprüfung unterziehen.

Diesen 3 Teilen, in die sich meine Arbeit gliedert, muß ich aber noch einen weitern hinzufügen. Ich mußte mir nämlich naturgemäß auch selbst ein Urteil über den Bakteriengehalt der Ekzeme und der ihnen nahestehenden Krankheiten bilden. Die Resultate dieser Untersuchungen, welche wesentlich als Ergänzungen zu dem bisher in dieser Beziehung publizierten Material dienen können, setze ich an 1. Stelle.

1. Über den Bakteriengehalt der Ekzeme, artefiziellen Dermatitiden, Pyodermien etc.

Technik: Ich habe im Laufe dieser Untersuchungen viele hundert Kulturen von ungefähr 170 Patienten mit Ekzem, Impetigines, anderen Pyodermien und den verschiedensten anderen Hautkrankheiten angelegt.



In der ersten Zeit habe ich immer zu gleicher Zeit Sabourauds Methode der Bouillon-Pipetten und die Schräg-Agar-Methode nach Lewandowskys Angaben benutzt. Speziell geschah das mit Rücksicht auf eine in der hiesigen Klinik vorgenommene Untersuchungsreihe von Paula Ehrlich.[1]) Diese hatte bei einem Vergleich beider Methoden speziell bei einer Anzahl von Ulcera cruris, auffallenderweise aber fast gar nicht bei andern Dermatosen eine Superiorität der Bouillon-Methode gefunden, insofern als in mehreren Fällen Streptokokken in den Bouillon-Pipetten nachgewiesen wurden, wo sie auf dem Schrägagar trotz genügend isoliert gewachsener Kolonien nicht aufgegangen waren. Weiterhin habe ich aber die Sabouraudsche Methode wieder aufgegeben. Wie Lewandowsky mit Recht betont hat, ist sie für die klinische Laboratoriumsarbeit im allgemeinen zu fein. Sie ermöglicht kein Urteil über die Proportion in der Zahl der Strepto- und der Staphylokokken, indem sie diese zwingt, unter anaeroben Bedingungen zu wachsen. Freilich ist die Schrägagar-Methode — wenigstens a priori — umgekehrt für die Streptokokken ungünstiger. Sie hat sich aber in meinen Untersuchungen vollständig bewährt, indem sie so oft die Streptokokken zum Wachstum kommen ließ, daß ich sie als die für diese Zwecke beste ansehen kann. Ich ging wie Lewandowsky so vor, daß ich mit einer zugespitzten steifen Platinnadel das Material ohne vorhergehende Desinfektion entnahm, indem ich z. B. bei Krusten die Spitze unter dieselben vorschob, dann 2 oder selbst (bei viel Material an der Nadel) 3 Schrägagargläser jedes mit 3 langen Strichen impfte und nach 24 Stunden untersuchte. Während auf dem ersten und zweiten Strich sehr häufig nur dicke Staphylokokken-Kolonien zu sehen waren, konnten z. B. auf dem dritten Strich des ersten und auf denen des zweiten Glases immer deutliche isolierte Staphylokokkenkolonien und dazwischen zahlreiche, runde, zarte, fast durchsichtige Streptokokkenherde und schließlich oft sogar nur solche konstatiert werden. Die letzteren werden, da sie oft schwer zu sehen sind, sehr vorteilhaft mit einem Okular (4 oder 5) resp. einer Lupe untersucht. Die Kultur in Reagenzgläsern in Bouillon benutzte ich ebenfalls häufig neben dem Schrägagar. Doch waren die Resultate nicht wesentlich different und über die Zahl der beiden Mikroben gibt natürlich auch diese Methode keine Auskunft.

a) Ekzeme:

In einer ersten Tabelle gebe ich die Resultate bei den verschiedensten Ekzemen. Die Zahl der Fälle und ihre kurze Charakterisierung ist in den ersten 3 Kolonnen enthalten (siehe nebenstehende Tabelle I).

Daß die Etikettierung eines Ekzemfalles mit einem Beiworte etwas schematisch ist, ist selbstverständlich. Die Bezeichnung wurde nach der Hauptart der Effloreszenzen gewählt, aus denen

[1]) Jetzt erschienen in Dermatologische Wochenschr. 1913. Nr. 2.



Kulturen gemacht wurden. Die Zahlen der Kulturresultate beziehen sich aber hier, wie in allen Tabellen, nicht auf die Fälle, sondern auf die Zahl der Kulturen aus den einzelnen Effloreszenzen.

Tabelle I.

Ekzeme.

Ekzema	akut.	chron.	steril	Staph. aur.	alb.	aur. + alb.	aur. + alb. + citr.	Staph. + u. Strept.	Staph. und Strept. as.	Strept. + und Staph.	nur Strept.	nur Staph.
intertrig.	—	2	—	4	—	5	—	6	2	—	—	1
papul.	1	—	3	—	1	—	—	—	—	—	—	1
vesicul.	2	—	6	5	1	—	—	—	—	—	—	6
pustul.	—	2	1	5	3	—	—	—	—	1	—	8
madidans.	—	5	1	8	1	1	1	5	—	—	—	3
impetig.	2	17	2	44	8	15	4	10	6	28	5	32
squamos.	—	17	21	18	14	1	1	1	1	1	—	22
	5	43	34	84	28	22	6	22	9	30	5	73
	48											

Über die bakteriologischen Untersuchungsresultate bei Ekzemen haben wir nicht viele zahlenmäßige Angaben. Abgesehen von den allgemeinen Darlegungen von Unna und Sabouraud, von denen bei dem ersteren wohl wegen der Untersuchungsmethode die Streptokokken keine Rolle spielen, abgesehen von denen von Kreibich, Gilchrist, Scholtz und Raab, Brocq und Veillon etc., die zum größten Teil schon beim Pariser Kongreß vorhanden waren, haben Frédéric und Lewandowsky eine Anzahl von Ekzemen untersucht; Frédéric fand mit Sabourauds Pipetten-Methode in 17 von 27 Ekzemen (besonders nässenden) Streptokokken, Lewandowsky speziell in Kinderekzemen mit dicken honiggelben Krusten oder größeren Bläschen; im allgemeinen hält er die Streptokokken für „nicht entfernt so regelmäßige Gäste" des Ekzems wie die Staphylokokken. Ähnlich sind die Befunde Models und Ehrlichs ebenfalls aus der hiesigen Klinik.

Zu meinen Resultaten möchte ich nur folgende Bemerkungen machen.

Steril blieben die Kulturen, wie ersichtlich, 34 mal. Dabei haben die wenigen papulösen Effloreszenzen natürlich keine wesentliche Bedeutung, da es bei ihnen überhaupt schwer

ist, Material zu erhalten. Bei den Vesikeln sind die sterilen und die staphylokokkenhaltigen gleich häufig. Wir wissen ja aus den früheren Untersuchungen, daß Ekzembläschen steril sein können, und daß sie das speziell an Stellen mit dicker Hornschicht sehr häufig sind. So gehört auch einer meiner Fälle zu der dysidrotischen Ekzemform an den Fingern (nur aus einem etwas trüben Bläschen wuchsen einige Staphylokokken. Die übrigen Effloreszenzen waren steril). Ich möchte hier einfügen, daß nach einer Bemerkung Sabourauds (Annales 1900, p. 333) im Musée de l'Hôpital St. Louis wunderschöne Exemplare der als Dysidrosis bezeichneten Effloreszenzen enthalten sind, die für ihn „Phlyctènes streptococciques avérées" sind, und in denen er nur „le résultat du développement excessif de la phlyctène impétigineuse" sieht, welche durch die Dicke der Hornschicht vor Sekundärinfektionen geschützt sind. Ich habe bei dem erwähnten Falle auch genau nach Sabourauds Technik kultiviert und trotzdem keine Streptokokken gefunden. Ich halte also in Übereinstimmung mit Jadassohn, Darier u. a die Dysidrosis nur für eine Abart des vesikulösen Ekzems und ihre Bläschen für steril.[1])

Die Staphylokokkeninfektion konnte bisher in zweierlei Weise erklärt werden. Entweder die Kokken stammen von der Oberfläche der Bläschen, oder sie sind im Inhalt der Bläschen vorhanden, aber in diese noch nicht lange genug eingedrungen, um schon zur Eiterung Anlaß gegeben zu haben. Jetzt könnte man auch noch eine weitere Annahme machen. Seit wir wissen, daß Staphylokokken auch rein seröse Blasen bedingen können (Dohi, Lewandowsky), könnte man annehmen, daß auch seröse Bläschen beim Ekzem wirklich durch eine Infektion mit Staphylokokken zu stande kommen können. Freilich werden die Effloreszenzen der Impetigo contagiosa staphylogenes meist größer als im allgemeinen „Ekzembläschen",

[1]) Die hier zitierte Bemerkung Sabourauds beweist wohl nur, daß gelegentlich Verwechslungen vorgekommen sind, zwischen großen Bläschen des sogenannten dysidrotischen Ekzems und der „Streptomykosis bullosa superficialis," die ja keineswegs bloß als „Tourniole" an den Nägeln vorkommt. Wir haben in der Klinik auch aus größeren dysidrotischen Bläschen ohne Erfolg kultiviert. Jadassohn.

sind glatt gewölbt und anscheinend oberflächlicher als die letzteren. Auch die histologischen Untersuchungen der Ekzembläschen, die doch von sehr vielen Autoren vorgenommen worden sind, haben immer das Bild der bekannten Status spongoides-Effloreszenzen ergeben, so daß unter diesen jedenfalls keine solchen Staphylokokkenbläschen vorhanden waren. Vorderhand sind also immer noch die beiden ersten Erklärungen wahrscheinlicher.

Während die einzelnen sterilen Gläser beim pustulösen, nässenden und krustösen Ekzem keine Bedeutung haben, ist auffallend deren große Zahl bei den schuppenden Formen. Hier würden natürlich die positiven Resultate ohne weiteres reichlicher werden, wenn man immer große Mengen von Material verimpfte. Es scheint mir aber wichtig festzustellen, daß so oft Schuppen sich steril erwiesen haben, während das auf dem nässenden und krustösen Ekzem nur ganz ausnahmsweise der Fall ist. Das spricht doch ganz unzweifelhaft dafür, daß die Infektionserreger im schuppenden Stadium zu einem großen Teil zugrunde gehen.

Was die verschiedenen Mikroorganismen angeht, so habe ich, wie Kreibich, Gilchrist, Sabouraud, Frédéric, Lewandowsky etc. Staphylo- und Streptokokken gefunden. Unter den ersteren wog, wie das die meisten Autoren angeben, der Aureus vor. Aber auch der Albus war nicht selten vorhanden (cf. Pinkus, Engmann, Galloway und Eyre, die zum Teil sogar nur Albus fanden), wobei ich betone, daß ich ihn nur dann als solchen diagnostizierte, wenn ich die fehlende Farbstoffbildung auch auf Kartoffeln geprüft hatte. Teils fand er sich allein, teils mit Aureus gemischt. Der Citreus spielte eine geringe Rolle und wurde nie allein gefunden.

Von Wichtigkeit ist das Verhältnis der Staphylo- und der Streptokokken. Denn die Häufigkeit der letzteren wird von den meisten Autoren noch immer sehr gering geschätzt, trotzdem schon Kreibich angibt, daß er bei älteren Ekzemen auf nässenden Flächen und in Krusten Staphylokokken und Streptokokken gleich häufig gefunden habe. Scholtz und Raab betonen, daß sie allerdings nur bei impetiginösen Ekzemen Streptokokken in beträchtlicher Zahl kultiviert haben. Brocq



und Veillon haben Streptokokken auch in nässenden Ekzemen und Krusten, Streptokokken nur selten gesehen. Nach den letzteren geben abheilend schuppende Flächen die gleiche Flora nur mit quantitativen Differenzen.

Aus meinen Untersuchungen ergibt sich, daß auf 140 Resultate mit ausschließlicher Staphylokokkeninfektion 66 kommen, bei denen auch Streptokokken vorhanden waren. Die reinen Infektionen mit den letzteren sind allerdings bei den Ekzemen sehr selten, während reine Staphylokokkeninfektionen häufig vorkommen.

Was die verschiedenen Ekzemformen angeht, so sind die Streptokokken allerdings nur bei den nässenden (zu denen auch die intertriginösen gehören) und bei den krustösen Ekzemen vorhanden, während sie — und das scheint mir besonders bemerkenswert — bei den squamösen fast ganz fehlen. Das weist wohl darauf hin, daß sie auch auf der menschlichen Haut viel leichter zugrunde gehen, als die Staphylokokken und in trockenem Nährmaterial sich nicht gut halten können. Denn die meisten squamösen Formen sind doch auch gelegentlich makroskopisch oder wenigstens mikroskopisch exsudativ, also gewiß zum Teil streptokokkenhaltig gewesen.

Was die Zahlenverhältnisse bei den impetiginösen Ekzemen angeht, so überwiegt die Zahl der streptokokkenhaltigen Fälle die der nur staphylokokkenhaltigen. Es ist auch beachtenswert, daß bei diesen Formen die in der Überzahl Streptokokken enthaltenden Fälle sehr zahlreich sind. Bei ihnen spielt also jedenfalls der Streptokokkengehalt zahlenmäßig eine große Rolle.

b) Pyodermien.

Ich habe dann eine größere Reihe von Pyodermien untersucht (cf. Tab. II). Bei der Impetigo Bockhart brauche ich mich nicht aufzuhalten. Die Sterilität einzelner Kulturen beruhte wohl auf Versuchsfehlern (zu kleine Pusteln). Sonst wuchs in charakteristischer Weise der Staph. aureus, einmal mit Albus, nie der letztere allein. Bei der Impetigo contagiosa oder vulgaris wuchsen in allen Fällen Streptokokken. Doch war in einer Anzahl von Kulturgläsern nur der Staphylokokkus zu finden, was wohl darauf beruht, daß meine Fälle meist in die Klinik aufgenommene und darum besonders hoch-



gradige, resp. schon länger bestehende und daher sekundär stark infizierte waren. Die Zahl der nur oder ganz wesentlich Streptokokken enthaltenden Kulturen ist trotzdem nicht gering (67 unter im ganzen 239 Kulturen). Die sterilen Kulturen sind wohl auch nur auf zu spärliches Material zurückzuführen. Unter den Staphylokokken wog auch hier wieder der Aureus bei weitem vor, aber Albus war nicht selten, gelegentlich sogar allein. Auch Citreus wurde 10 Mal (immer in Kombination) gefunden. Die Tourniole (Streptomycosis bullosa superficialis — cf. M. Winkler) verhielt sich wie die Impetigo contagiosa. Ich habe nur einen Fall untersucht, da die Erkrankung durch die Untersuchungen Sabourauds, Winklers und Lewandowskys genügend aufgeklärt zu sein scheint. Allerdings ist sie augenscheinlich unter den deutschen Autoren nicht sehr bekannt geworden. Dafür spricht wenigstens, daß sie noch jüngst von Salomon als ein besonderes Symptom bei Pediculosis capitis beschrieben worden ist. Sie kommt natürlich auch dabei vor, ist aber in einfacher Weise durch die Autoinokulation mit den impetiginösen Effloreszenzen am behaarten Kopf zu erklären.

Tabelle II.

Verschiedene Pyodermien.

Krankheit	akut	chron.	steril.	Staphyl. aureus.	Staphyl. albus.	Aureus und albus.	Aur., albus u. citreus.	Staph. ++ u. Strept.	Staph.- und Streptok.aa.	Strept. ++ u. Staph.	Strept. allein	Stahyl. allein
Impetigo Bockhart	3	—	3	12	—	1	—	—	—	—	—	13
Impetigo vulgaris	86	—	10	71	6	15	10	12	26	48	19	22
Ekthyma	16	—	8	25	2	5	1	3	5	23	12	10
Tourniole	1	—	1	4	—	—	—	—	1	3	—	—
Perlèche	2	7	1	10	4	4	1	1	5	10	4	7
Drüsen bei Impet. vulg.	3	—	1	—	—	—	—	—	—	1	6	—
Skabies und Pyodermien	18	—	8	29	2	12	3	3	9	23	13	8
Pediculi capitis und a) Pyoderm.	2	4	2	18	—	4	—	2	3	5	8	12
b) Squamöse Effloreszenzen.	—	1	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Besonders betonen möchte ich die schon von Jadassohn mitgeteilte Beobachtung von reinen Streptokokken-Infektionen der Lymphdrüsen bei Impetigo contagiosa. In 3 Fällen habe ich bei Kindern große, mäßig empfindliche Lymphdrüsenvereiterungen gesehen (einmal unter dem Kinn, einmal vor, einmal hinter dem Ohr). Immer (mit Ausnahme eines Glases in einem Fall, in dem einige wenige Staphylokokkenherde augenscheinlich als Verunreinigung neben den Streptokokken gewachsen waren) fanden sich sehr reichlich Streptokokken in Reinkultur. Dieser Befund spricht, wie schon Jadassohn betont hat, jedenfalls auch sehr im Sinne der Streptokokken-Natur der Impetigo contagiosa. Staphylogene Drüsenabszesse bei dieser sind an der hiesigen Klinik noch nicht beobachtet worden.

In 4 Impetigo contagiosa-Fällen wurde, was in der Tabelle nicht aufgeführt ist, 5—11 Tage nach dem Beginn einer gewöhnlichen Salbenbehandlung versucht, von den zurückbleibenden roten Flecken abzukratzen und Kulturen anzulegen. Nur ein einziges Mal wurden Streptokokken gefunden und nur zweimal einige wenige Staphylokokkenherde. Sabouraud meinte (Prat. derm. I. p. 873), daß in den Krusten und Schuppen von Impetigo bei einem Kinde, falls solche vorhanden sind, Reinkulturen von Streptokokken noch nach 6 Monaten vorhanden sein können. Das müßten aber doch sehr seltene besondere Fälle sein, denn meist hört doch auch die Schuppung nach Impetigo schnell auf. Dagegen stimmt meine Feststellung schnellen Verschwindens der Streptokokken bei der Impetigo contagiosa überein mit der bei den squamösen Ekzemen gefundenen Streptokokkenfreiheit und der daraus gezogenen Schlußfolgerung, daß die Streptokokken relativ leicht und schnell zugrunde gehen.

Ganz ähnlich wie die Impetigo contagiosa verhielt sich das Ekthyma, was zur Bestätigung der Ansicht dient, daß dieses nur eine tiefere Form der gleichen Infektion ist. Daß relativ häufig einzelne Kulturen nur Staphylokokken enthielten, kann ebenfalls mit dem Alter und der Schwere der Fälle zusammenhängen. Im Sinne der Schwere meiner Impetigo-Fälle spricht auch, daß alle diese Ekthyma-Fälle (16) als Komplikation von Impetigo auftraten.

Bemerkenswert sind die Fälle von Perlèche (Angulus infectiosus, Faulecke). Über die Bakteriologie dieser häufigen und unangenehmen Affektion wissen wir bisher noch sehr wenig. Sabouraud hat sie als eine Abart der Impetigo contagiosa („Impetigo commissural"), d. h. also als eine Streptokokken-Infektion aufgefasst. Unter meinen Fällen war sie 3 Mal mit Impetigo contagiosa kombiniert. Doch spricht das bei der Häufigkeit beider Krankheiten in der Spital- und poliklinischen Praxis natürlich noch nicht für einen kausalen Zusammenhang. Wichtiger scheint die Häufigkeit der Streptokokkenbefunde (in 4 Kulturen selbst rein, in 10 bei weitem überwiegend). Das Material genügt um so weniger, um die Ansicht Sabourauds als bewiesen anzusehen, als ja die Streptokokken aus der Mundhöhle zufällig auf der Perlèche vegetieren können. In mehreren Fällen der hiesigen Klinik, in welchen zugleich aus der Mundhöhle und von der Perlèche kultiviert wurde, wuchsen aus beiden in gleicher Weise Streptokokken fast in Reinkultur. Man könnte diese Frage vielleicht entscheiden, wenn sich erweisen ließe, daß in der Perlèche immer nur der Streptococcus longus vorkommt, während sich in der Mundhöhle ja öfter auch Viridans findet (s. unten).

Was meine Resultate bei Skabies angeht, so stimmen sie mit denen von Kreibich und von Model (aus der hiesigen Klinik) im wesentlichen überein. Ich habe verhältnismäßig oft schwerere ekthymatöse Veränderungen untersucht und darum vielleicht auch besonders viel Streptokokken gefunden.

Nicht genügend bakteriologisch untersucht sind bis jetzt die Hautveränderungen bei Pediculosis capitis. Auch mein Material ist zu gering. Wollte man Schlüsse daraus ziehen, so müßte man sagen, daß hier die Staphylokokken eine größere Rolle spielen, als die Streptokokken. Diese Untersuchungen müssen aber fortgeführt werden.

c) Ich füge hier noch eine Tabelle von sehr verschiedenen Dermatosen an, die ich bakteriologisch untersucht habe (siehe umstehende Tabelle III).

Hierzu möchte ich nur einige wenige Bemerkungen beifügen. Bei diesem bunten Gemisch von Hautkrankheiten sind die Streptokokken ebenfalls keineswegs sehr selten. Auffallend ist



ihre Spärlichkeit bei der Dermatitis herpetiformis. (3 Kinder, ein alter Mann.) Bei dem letzteren schien übrigens zuletzt die Erkrankung sich doch als Pemphigus vulgaris zu manifestieren und er starb an einem Duodenal-Ulkus, was mit Rücksicht auf die Beziehungen dieser Affektion zu den Verbrennungen von Interesse war. Lewandowsky hatte bei Dermatitis herpetiformis besonders oft Streptokokken gefunden, während auch schon Model in einem Fall keine nachweisen konnte. Da sie unzweifelhaft bei dieser Krankheit eine sekundäre Rolle spielen — wie auch meine sterilen Befunde beweisen — und die Fälle bei allen Untersuchern doch relativ spärlich sind, so wollen solche Unterschiede natürlich nicht viel besagen. Bei dem Fall von nicht kongenitaler und nicht familiärer Epidermolysis bullosa, welcher noch anderweitig verwertet werden wird, wurde, später, als das Kind hohes Fieber bekam, auch reichlich Streptokokken gefunden.

Tabelle III.

Verschiedene Hautkrankheiten.

Krankheit	akute Fälle	chron. Fälle	sterile Kulturen	Kolonien spärlich	Staphylococcus aureus	Staphylococcus albus	Aureus und albus	Aureus, albus und citreus	Staphylok. ++ u. Streptok.	Staphylok. und Streptok. aa.	Staphylok. ++ u. Streptok.	Streptokokken allein	Staphylokokken allein
Acne vulgaris	—	1	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	3
Neurodermitis diffusa	—	2	—	—	4	1	4	—	4	5	—	—	1
Neurodermitis circumscript. (Lichen Vidal)	—	4	5	—	4	—	2	6	2	2	—	—	8
Pityriasis simpl. Gesicht	—	3	13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pityriasis Kopfhaut	—	3	—	—	3	2	1	8	—	—	1	—	5
Sykosis von paras.	—	1	—	—	8	—	4	—	2	1	1	—	8
Herpes simpl.	1	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Strofulus	—	2	3	1	5	—	1	—	2	—	—	—	5
Epidermolysis bullosa													
a) seröse Blasen	—	1	6	4	4	1	2	—	1	—	—	1	6
b) eitrige Blasen	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—	—	—	4
Dermatitis herpetiformis													
a) seröse Blasen	-	4	5	1	2	—	8	1	1	—	—	—	8
b) eitrige Blasen	—	—	—	—	10	1	5	1	4	4	8	—	5
Stomatitis	2	—	—	—	8	—	—	—	—	—	7	8	—

Sonst möchte ich nur noch die negativen Befunde bei der **Pityriasis simplex** des Gesichts („Dartre volante") hervorheben. Sabouraud hat bekanntlich (z. B. Derm. topogr. p. 11) diese Affektion als eine „Forme fruste" der Impetigo contagiosa aufgefaßt. Weder meine Befunde noch früher in der hiesigen Klinik erhobene haben aber die Anwesenheit von Streptokokken in den Schuppen ergeben, so daß wir also bakteriologisch die Angabe Sabourauds nicht stützen können.

Die beiden Fälle von **Stomatitis** sind speziell mit Rücksicht auf die Perlèche untersucht worden. Die Streptokokken überwiegen dabei, wie bei der Untersuchung von 19 normalen Mundhöhlen.

d) In einer letzten Tabelle stelle ich die Befunde von einer Anzahl **extern bedingter artefizieller Dermatitiden** zusammen. Wie die Tabelle IV ergibt, waren sie

Tabelle IV.

Artefizielle Dermatitiden.

Krankheit	akute Fälle	chron. Fälle	steril	Kolonien selten	Staphylococcus aureus	Staphylococcus albus	Aureus und albus	Aureus, albus und citreus	Staphylok. ++ u. Streptok.	Staphylok. und Streptok. aa.	Streptok. ++ und Staphylok.	Streptokokken allein	Staphylokokken allein
nach Kroton-Öl . .	1	—	4	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ Perubalsam .	1	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ Petroleum .	1	—	—	2	—	2	—	—	—	—	—	—	—
„ Teer	1	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ Hydrargyrum	2	—	5	—	5	—	—	—	3	—	—	—	2
bei Bäckern . . .	—	2	—	1	12	2	3	—	—	4	5	—	8
„ Wald- und Holzarbeitern . .	1	3	5	1	12	—	2	1	1	1	3	3	10
„ Woll-Arbeitern	—	1	—	—	1	3	—	—	4	—	2	—	1
	7	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

durch außerordentlich verschiedene Substanzen bedingt. Alle waren zufällig entstanden, außer der Kroton-Öl-Dermatitis. Wir können ohne weiteres 2 Klassen unterscheiden. Bei der einen handelte es sich um medikamentöse Substanzen, bei der andern um Gewerbe-Dermatitiden. Unter den ersteren waren die Effloreszenzen im wesentlichen steril, ausgenommen die Hg-Dermatitis, bei der allerdings auch noch einzelne Gläser

steril blieben. Bei der zweiten Klasse lagen die Verhältnisse ganz analog wie bei den Ekzemen, wie ja auch klinisch diese Dermatosen den Ekzemen gleichen. Unter ihnen waren mehrere Fälle einer Wald- und Holzarbeiter-Dermatitis, wie sie verschiedentlich in der hiesigen Klinik beobachtet worden sind. Besonders zu betonen ist die Sterilität der meisten medikamentösen Dermatosen. Es ist schon verschiedentlich (von Török, Roth, Frédéric und Ehrlich) betont worden, daß die Behauptung Sabourauds von der staphylo- resp. streptogenen Natur der artefiziellen Dermatosen an einer ganzen Anzahl von Fällen nicht bestätigt werden kann. In diesem Sinne sprechen auch meine Beobachtungen.

II. Histologisch-bakteriologische Untersuchungen von Ekzemen und artefiziellen Dermatitiden.

Wie ich in der Einleitung schon betont habe, wurde die Bedeutung der Staphylo- und Streptokokken für den Ablauf der Ekzeme sehr verschieden gewertet. Bald wurde auf experimentellem Wege gezeigt, daß ein nässendes Ekzem nässend blieb, auch wenn es desinfiziert und dann steril verbunden wurde und wirklich steril blieb (Brocq und Veillon, Török), bald wurde der jedenfalls größte Teil des Ekzemprozesses speziell den Staphylokokken zugeschrieben. Das ersterwähnte Experiment konnte natürlich nur für das nässende Ekzem dartun, daß es auch steril fortbestehen könne, während für das impetiginöse und schuppende Ekzem damit noch nichts bewiesen war. Die Bedeutung der Staphylokokken und Streptokokken für das Ekzem konnte einmal klinisch konstatiert werden, wenn es gelang, für bestimmte Formen Sterilität oder eine der beiden Sekundär-Infektionen für sich oder beide nachzuweisen. Dieser Beweis ist aber nicht geglückt. Abgesehen von typischen Effloreszenzen von Impetigo Bockhart und Furunkeln auf der einen, Impetigo contagiosa und Ekthyma auf der andern Seite, die ohne weiteres klinisch als Ekzem-Komplikationen zu deuten waren, konnte nur für das vesikulöse Ekzem die primäre Bakterienfreiheit (für unsere Hilfsmittel!) festgestellt werden. Bei den andern Formen ergibt sich, wie auch aus



meinen Untersuchungen hervorgeht, ein so bunter Wechsel zwischen Staphylo- und Streptokokken in verschiedener Proportion, daß ein Schluß auf Beziehungen zwischen Art, resp. Stadium des Ekzems und Art der Infektion nicht gezogen werden kann. Nur bei den squamösen Ekzemen kann man auf Grund meiner Erfahrungen wohl schon ohne weiteres behaupten, daß die Streptokokken bei seinem Fortbestand im allgemeinen keine Bedeutung haben können.

Speziell hat sich schon früher und auch in meinen Versuchen die Differenz der Staphylo- und der Streptokokken, wirkung als einer rein serös und einer eitrig exsudativen, wie Sabouraud sie gewollt hatte, nicht bestätigen lassen. Denn wie andere Autoren, z. B. Lewandowsky, so habe auch ich in rein serösen Affektionen Staphylokokken und in Pusteln bei Skabies, wie auch Kreibich bei Skabies und Prurigo, Reinkulturen von Streptokokken gefunden. Lewandowsky hat ja auch klinisch und experimentell gezeigt, daß die Streptokokken kutane Eiterung (Ekthyma), die Staphylokokken seröse Blasen erzeugen können. Das letztere geht ebenso aus Dohis Untersuchungen hervor.

Sabouraud ist aber noch einen andern Weg gegangen, um die Bedeutung der Staphylo- und der Streptokokken-Infektion für das Ekzem und die Differenz ihrer Wirkung zu erweisen, und zwar den der histologischen Untersuchung. Er hat betont, daß den typischen Effloreszenzen der Impetigo contagiosa, d. h. den ganz oberflächlichen, serösen Blasen mit mikroskopisch spärlichen Streptokokken in der Form von Diplokokken oder ganz kurzen Ketten, analoge Effloreszenzen auch bei den chronischen Ekzemen entsprechen. Anderseits hat er die Pusteln der Impetigo staphylogenes bei Ekzemen gefunden: mehr kugelige, mit dicker Decke und sehr reichlichen Eiterkörperchen versehene, welche follikulär oder in der Umgebung von follikulären auch intraepidermoidal liegen, reichlich Staphylokokken im Inhalt oder wenigstens in der Decke und in dem benachbarten Epithel eine Eiterkörperchen-Auswanderung durch die Epidermis enthalten. Mit der Impetigo Bockhart identifiziert Sabouraud auch die Effloreszenzen der follikulär-pustulösen Dermatitis, wie der Krotonöl-Dermatitis, bei welcher

die chemische Substanz nur das prädisponierende Moment sei. Er kennt auf Grund seiner histologischen und bakteriellen Befunde eine „Dermite chronique à streptocoque" und eine „Dermite pustuleuse miliaire staphylococcique" und ist überzeugt, daß eine Kombination von beiden Impetigoformen das Wesentlichste dessen ausmacht, was man gemeinhin als chroniches Ekzem bezeichnet und was er Ekzematisation, resp. Impetiginisation nennt.

Es ist klar, daß diesen Untersuchungen eine sehr große Bedeutung zukommt, und es ist deshalb sehr auffallend, daß sie seit Sabourauds Publikationen nicht wieder aufgenommen worden sind. Vor mehreren Jahren hat Herr Dr. Königstein (Wien) eine Nachuntersuchung an der hiesigen Klinik begonnen, aus äußern Gründen aber nicht fortsetzen können. Ich habe daher an 22 Stücken, die ich von Ekzemen und ekzemähnlichen Krankheiten exzidierte, indem ich immer zugleich Kulturen anlegte, mir ein Urteil über diese wichtige Frage zu bilden versucht.

Die Stücke wurden in 70% Alkohol fixiert, gehärtet, die Schnitte nach Gram, mit Löfflers und polychromem Methylenblau, auf elastische Fasern (Weigert) etc. gefärbt und aufs genaueste auf Bakterien immer im Vergleich mit den histologischen Veränderungen untersucht. Ich verzichte darauf, die einzelnen Präparate zu beschreiben, sondern gebe nur eine Übersicht über das gesamte Material.

Die erste Gruppe meiner Fälle wird von einer ekzemähnlichen disseminierten Dermatitis bei einem Diabetiker, einer Krotonöl-Dermatitis und 4 Stücken von einem Bäcker-Ekzem und einem Ekzem bei einem Wollarbeiter (s. ob.) gebildet. Bei der diabetischen Dermatitis waren weder kulturell noch im Gewebe Bakterien zu finden. Sie kann hier füglich auch wegen der klinischen Eigentümlichkeiten des Falles ausscheiden. Auch die Krotonöl-Dermatitis ergab kulturell ein ganz negatives Resultat. Hier fand sich aber ein sehr ausgedehnter follikulärer Eiterherd, der so tief reichte, daß die Talgdrüse mit in den Prozeß einbezogen war, und in dem neben reichlichen Eiterkörperchen abgestoßene Zellen der Follikelwand und selbst Teile der Talgdrüse, aber auch mikroskopisch keine Bakterien zu finden waren. In der Umgebung war auffallend wenig von Entzündung zu sehen.

In 3 Stücken von einem Bäcker-Ekzem, die von dem gleichen Patienten zu verschiedenen Zeiten entnommen waren (in den Kulturen waren Staphylo- und Streptokokken gewachsen), fand ich mikroskopisch nur Staphylokokken. In einem Stück war eine sehr große oberflächliche Kruste vorhanden, welche aus zum Teil intakten Epithelzellen, koaguliertem Serum mit abgestoßenen Epithelzellen und vielen kleinen mehrkämmerigen Bläschen mit koaguliertem Serum bestand. An ihren Rändern lag sie dem Epithel selbst auf, während unter ihrem Zentrum eine sehr große Blase vorhanden war, die sie von dem Epithel trennte. In dieser Blase war kein zelliges Exsudat. Das Epithel wies die gewöhnlichen Zeichen von Ödem, Parakeratose, Akanthose und leichte Zelldurchwandung auf. In der Cutis circumvasale Infiltration und Ödem. In der Kruste fand ich große Massen von Staphylokokken von verschiedener Größe und doch weder in ihrer Umgebung noch, wie erwähnt, in der großen Blase polynukleäre Leukozyten.

Bei dem Wollarbeiter-Ekzem (auf seborrhoischer Basis) wuchsen Staphylococcus aureus und albus und einige Streptokokken; mikroskopisch fand ich nichts von diesen Mikroorganismen.

Die nächste Gruppe betrifft die „eigentlichen" d. h. nicht nachweisbar artefiziellen Ekzeme und zwar 7 chronisch schuppende, 5 akute und 3 impetiginisierte Ekzeme.

Bei den chronischen schuppenden Ekzemen blieben die Kulturen steril oder ergaben nur einige wenige Staphylokokken. Histologisch fand ich entweder keine oder vereinzelte Staphylokokken in den obersten Lagen der Hornschicht und nirgends um diese oder in ihrer Nachbarschaft Zeichen von zellulärer Reaktion oder impetiginöse Blasen, resp. deren Reste.

Bei den akuten nässenden Ekzemen wuchsen sehr reichlich Staphylokokken und 3 mal Streptokokken. Mikroskopisch fand ich in allen Stücken mit Ausnahme von zwei Staphylokokken und einmal zahlreiche Streptokokken mit einem vereinzelten Pseudodiphtheriebazillus und mit vielen Staphylokokken.

Aber auch in diesen Fällen konnte man histologisch nichts von einer besondern Beeinflussung des Prozesses durch die Staphylokokken konstatieren. Ich führe hier beispielsweise an:



Fall 158. Akutes nässendes Ekzem. Kulturell Staphylokokken und einige Streptokokken. Histologisch: Etwas Para- und Hyperkeratose mit Krustenbildung; interzelluläres Ödem des Epithels mit leichter Leukozytendurchwandung; zirkumvasales Ödem mit Zellinfiltration. In dem obersten Epithellager einige Staphylokokken. In der Tiefe eines Haarfollikels fast schon unterhalb der Entzündungszone ein großer, das Haar umgebender Staphylokokkenherd — ohne alle Entzündung in der Umgebung des ganz intakten Follikels.

Oder Fall 13: Nässendes Ekzem. Strepto- und Staphylokokken in den Kulturen. Zahlreiche Staphylo- und Streptokokken (in auffallend langen Ketten) und ein einzelner Pseudodiphtheriebazillus mikroskopisch in den obersten Schichten des Epithels. Aber weder flache Blasen, noch eitrige Pusteln oder deren Reste. An einem Rande des Präparates eine Kruste aus koaguliertem Serum, abgestoßenen Epithelzellen und einigen wenigen Leukozyten und in den oberflächlichen Lagen der Kruste (nirgends in Zusammenhang mit dem Epithel) große Haufen von verschieden großen Staphylokokken. Nahe an dieser Kruste fand sich eine rundliche, mit Eiterkörperchen gefüllte intraepidermoidale Pustel, bedeckt von einigen Hornlamellen. Aber in dieser Pustel keine Kokken, einige wenige oberhalb der eigentlichen Decke derselben. Da aber, wo die meisten Staphylokokken vorhanden waren, fanden sich weder Vesikeln noch Pusteln und im Verhältnis zu der Zahl der Kokken auffallend wenig Zellreaktion.

Ferner Fall 133: Impetiginisiertes Ekzem. Kulturell Staphylokokken. Mitten in der Epidermis einige dicht bei einander liegende Pusteln von parakeratotischen Hornschichten bedeckt, ohne alle Kokken im Inhalt und nur einzelne Staphylokokken und zwar oberhalb ihrer Decke. Daneben oben eine sehr große Kruste mit sehr zahlreichen Staphylokokken, aber ohne alle leukozytären Elemente oder Bläschen in der Umgebung oder in der darunter liegenden Epidermis.

Endlich, Fall 115. *a*) von einem Ekzem am Unterschenkel (der Patient litt auch an Ekthyma) und *b*) vom Rande einer Ulzeration.

Kulturell zahlreiche Streptokokken und einzelne Herde von Staphylococcus aureus. Mikroskopisch konnte ich nur Staphylokokken zweifelsfrei konstatieren. Einige Diplokokken konnten nicht mit Bestimmtheit als Streptokokken erkannt werden. Alle diese Mikroorganismen lagen ganz oberflächlich, selbst am Rande der Ulzerationen konnten solche in der Tiefe des Gewebes nicht gefunden werden. Auch da nichts von dem, was Sabouraud als charakteristisch für Streptokokkeninfektion bezeichnet hatte.

Aus alledem, wie aus meinen zahlreichen andern Präparaten ergibt sich, daß im allgemeinen die Mikroorganismen, die in den Kulturen vorhanden waren, auch in den histologischen Präparaten wiedergefunden wurden, die Staphylokokken anscheinend leichter als die Streptokokken. Aber alle Bakterien lagen ganz



oberflächlich und meist war in ihrer Umgebung keine oder sehr geringe Zellreaktion zu sehen. Die flachen oberflächlichen Bläschen der Streptokokken-Infektion fehlten auch da, wo Streptokokken gewachsen und selbst mikroskopisch zu finden waren, wie bei dem einen nässenden Ekzem. Und umgekehrt wurden die Streptokokken vermißt, selbst wo eine solche Blase vorhanden war. Auch in den einzelnen eitrigen Pusteln waren Staphylokokken nicht vorhanden. Die wenigen oberhalb derselben gefundenen lagen außerhalb ihrer Decke. Daß sie erst konsekutiv in diese Lage gebracht worden wären, ist nicht wahrscheinlich, denn die Decke war ja von dem Epithel getrennt, konnte also nicht schon wieder von der Tiefe her verdickt sein. Deshalb machen auch diese Kokkenbefunde mehr den Eindruck des Zufälligen.

Ich kann also nicht sagen, daß bei den von mir untersuchten Ekzemen der Nachweis einer speziellen pathogenen Bedeutung der Staphylo- oder Streptokokken für den Ekzem-Prozeß erbracht wäre. Das soll natürlich nicht sagen, daß eine solche nicht gelegentlich einmal vorhanden sein könnte. Aber mein Material ist doch groß genug, um einen regelmäßigen solchen Einfluß recht unwahrscheinlich zu machen — abgesehen natürlich von den schon erwähnten Fällen, bei denen makroskopisch der Eindruck einer Kombination mit Impetigines im klinischen Sinne bestand. Solche Fälle habe ich natürlich von der Untersuchung ausgeschlossen.

Der vorläufige Schluß aus diesen Resultaten ist also der, daß auch histologisch ein bestimmter Einfluß der banalen Infektionserreger auf den Ablauf der gewöhnlichen Ekzeme nicht zu konstatieren ist. Dazu kommt, daß auch von mir der Nachweis erbracht werden konnte, den Frédéric schon geleistet hatte, daß die Pustel der Kroton-Öl-Dermatitis steril und doch der Impetigo follicularis Bockhart ganz analog sein kann.

Auf eine weitere Diskussion dieser Befunde möchte ich nicht eintreten. So weit ich sehe, sind bloß 3 Möglichkeiten vorhanden. Entweder die Staphylo- und Streptokokken wuchern wirklich bloß als Saprophyten auf den Ekzemflächen,



oder sie haben neben ihren charakteristischen pathogenen Eigenschaften für die Haut (den typischen Impetigines nebst Ekthyma, Furunkel etc.) noch ekzematogene Eigenschaften, die sie aus uns unbekannten Gründen gerade bei den Ekzemen entwickeln. Oder sie wirken auf Ekzemflächen anders als sonst auf die Haut — z. B. nur den entzündlichen Zustand der Ekzemhaut unterhaltend, ohne aber etwas Neues an klinischen und histologischen Veränderungen hinzuzufügen.[1])

Eine Entscheidung dieser Fragen vermag ich nicht zu geben. Ich muß noch einmal bei Gelegenheit der Besprechung der Untersuchungen von Bender, Bockhart und Gerlach auf sie zurückkommen.

III. Über die Unterscheidung der auf der Haut gefundenen Streptokokken nach ihrem hämolytischen Vermögen.

In seiner Darstellung der „Streptokokken" hat Widal beschrieben, wie die Bakteriologen sich Jahre lang bemüht haben, die Streptokokken in verschiedene Stämme oder Typen einzuteilen.

Auf Grund von Kulturdifferenzen unterschieden viele eine Art, die in Bouillon in langen und kurzen Ketten und mit diffuser Trübung wuchs, und den Streptococcus longus, welcher in langen Ketten, manchmal in konglomerierten Massen wuchs und einen halbkörnigen, häutigen Niederschlag am Boden des sonst klaren Bouillonglases bildete. Die Versuche, beide Arten serologisch (durch Agglutination etc.) zu unterscheiden, hatten nicht viel Erfolg. Ein wirklicher Fortschritt wurde erst erzielt, als Schottmüller 1903 auf Grund seiner Hämolyse-Untersuchungen auf der Blutagar-Platte 3 Arten von Streptokokken differenzierte:

1. Den Streptococcus longus mit hochgradiger hämolytischer Fähigkeit, der meistens bei akuten Infektionen wie Erysipel, Phlegmonen, Scharlach, Angina vorkommt.

2. Den Streptococcus mitior oder viridans, der nur nach einigen Tagen hämolytisch wirkt, aber schon nach 24 Stunden einen

[1]) Am auffallendsten vom klinischen Standpunkt und unzweifelhaft für eine Bedeutung der Sekundärinfektion in diesem Falle sprechend, ist die schon in der Arbeit Frédérics hervorgehobene Tatsache, daß die Bläschen des dysidostischen Ekzems (s. ob.) augenscheinlich am häufigsten und am längsten steril gefunden werden und auch klinisch wenig zur Pustulation und zum Nässen neigen.



dunkelgrauen, grünen bis dunkelgrünen Hof um die Kolonien aufweist. Dieser wurde bei milderen chronischeren Prozessen, wie Empyem, Bronchitis, Rheumatismus, Enteritis, Rhinitis und chronischer Endokarditis gefunden.

3. Streptococcus mucosus, von Schottmüller nur 7 mal gefunden, mit Kapselbildung, in Ketten von 6—14 Gliedern wachsend, auf Blutagar eine glänzende, grünlich graue Kolonie bildend, Hämolyse nur nach einigen Tagen aufweisend, sehr pathogen.

Seitdem hat Mandelbaum noch einen andern Streptokokkus aus der Nase, dem Munde und der Vagina, als Streptococcus saprophyticus (salivae) oder anhämolyticus oder vaginalis beschrieben, der nicht hämolysiert, die Farbe im Blutagar nicht ändert, in feinen grauweißen Kolonien wächst, die Bouillon diffus trübt und kurze Ketten und Diplokokken bildet

Seit Schottmüllers Untersuchungen ist namentlich von den Gynäkologen sehr viel über diese Frage gearbeitet worden. Speziell hat man darüber diskutiert, ob die Pathogenität eines Streptokokkus von seinem hämolytischen Vermögen abhängt und ob es gelingt, einen hämolytischen Stamm in einen anhämolytischen überzuführen und umgekehrt. Es würde viel zu weit führen, wenn ich diese Diskussion hier wiedergeben würde. Ich führe daher nur einige Ansichten aus jüngst erschienenen Publikationen an, um zu zeigen, daß die Frage noch keineswegs abgeklärt ist.

Rolly kommt zu dem Schluß, daß es unmöglich ist, die Streptokokken nach ihrem Agglutinations- und anaphylaktischem Vermögen zu differenzieren, daß ihre Virulenz nicht von ihrem hämolytischen Vermögen abhängt, daß es ihm nicht gelungen ist, hämolytische in anhämolytische umzuwandeln und umgekehrt. Er unterscheidet: Streptococcus hämolyticus oder longus, anhämolyticus oder saprophyticus, viridans oder mitior und mucosus. Le Blanc, der ungefähr zu den gleichen Anschauungen kam, betont noch besonders (und darin möchte ich ihm vollständig beistimmen), daß unbedingt immer auch eine mikroskopische Untersuchung der Kultur vorgenommen werden muß. Auf der andern Seite vertrat Mac Leod, welcher mit dem löslichen Streptokokken-Hämolysin arbeitete, den Standpunkt, daß Virulenz und hämolytisches Vermögen bei den pathogenen Streptokokken eng mit einander verbunden sind. Zangemeister fand auf der normalen Haut, auf Kleidern, Möbeln etc. anhämolytische Streptokokken. Nach seiner Ansicht ist es zwar unmöglich, die Streptokokken auf künstlichen Nährböden umzugestalten, wohl aber können anhämolytische hämolytisch werden, wenn sie mit bluthaltigen Sekretionen des normalen Körpers in Berührung kommen. Er fand auf der äußeren Haut Streptokokken ziemlich selten, häufiger in der Nachbarschaft der Schleimhäute. Wenn er hämolytische Streptokokken auf die Haut brachte, fand er nach wenigen Tagen nur anhämolytische. Er glaubt, daß die anhämolytischen gelegentlich pathogen sind.[1])

[1]) In der erst nach Fertigstellung dieser Arbeit erschienenen II. Auflage von Kolle-Wassermann unterscheidet v. Lingelsheim „als



Die Streptokokken der Haut sind bisher noch fast gar nicht auf ihr hämolytisches Vermögen untersucht und daraufhin differenziert worden. Sabouraud betont, daß die Streptokokken der Impetigo lange Ketten bilden, Frédéric fand in 7·5% von 160 normalen Hautstellen Streptokokken, die meist lange Ketten bildeten. Lewandowsky untersuchte einige seiner ebenfalls in langen Ketten wachsenden Streptokokken auf Blutagar und bestimmte sie als hämolytische. Auf Grund dieser Untersuchung glaubte auch Jadassohn, daß der gewöhnliche mild pathogene Streptokokkus der Haut der longus sein. Er verlangte aber in diesen Beziehungen weitere und genauere Untersuchungen.

Ich habe diese vorgenommen und mich dabei folgender Technik bedient.

Ungefähr 10 *ccm* gewöhnlichen Agars wurden auf 100 Grad erhitzt, auf ungefähr 45 Grad abgekühlt und 2—3 Platinösen frischer Autschwemmung von Streptokokken und 0·5—1·0 *ccm* defibriniertes menschliches Blut zugefügt, dann schnell geschüttelt und in eine Petrischale ausgeschüttet. Schottmüller hatte hierzu Blut aus dem Herzen einer frischen Leiche benutzt. In einer Klinik ist es natürlich bequemer, 20—30 *ccm* Blut aus der Vene zu nehmen, mit Glasperlen 5 Minuten zu schütteln und unmittelbar nachher — ohne daß es notwendig ist, das Fibrin zu entfernen — zu verwenden.

Bei diesem Vorgehen erscheint der Streptococcus longus s. conglomeratus s. erysipelatis s. pathogenicus s. haemolyticus nach 24 Stunden bei 37 Grad als kleine zarte grüne Kolonie von einem 0·5—1·0 *mm* breiten, vollständig hämolytischen Hof umgeben, der sich nach einigen Tagen vergrößert. In der Bouillon bildet er 30—100 Glieder lange Ketten oft in konglomerierten Massen. Die Bouillon bleibt klar, auf dem Boden findet sich ein feines körniges Sediment.

Der Streptococcus mitior s. viridans bildet nach 24 Stunden bei 37 Grad eine feine graue Kolonie, umgeben von einem 0·5—1·0 *mm* breitem, hell- bis dunkelgrünen Hof, der auf der Verfärbung der Erythrozyten beruht. Nach einigen Tagen zeigt sich eine gewisse Neigung zur Hämolyse in dem

Formen des Str. longus (pyogenes)" obligat anäerobe, Str. conglomeratus, Str. longissiums, Str. mitis s. viridans und stellt den Str. mucosus abseits.



Gebiet der Verfärbung. In der Bouillon finden sich Ketten von 4—20 Gliedern, diffuse Trübung mit etwas körnigem Sediment auf dem Grund.

Der Streptococcus sapraphyticus s. anhaemolyticus s. vaginalis bildet bei 37 Grad eine feine grauweiße Kolonie ohne Hämolyse oder Verfärbung. Erst nach einigen Tagen zeigt sich eine leichte Neigung zu Hämolyse in der Nachbarschaft. Bouillon diffus wolkig mit kurzen Ketten von 3—5 Kokken oder Diplokokken.

In jedem Fall habe ich die Kolonie von der Blutplatte auf Bouillon retrokultiviert und nach 24 bis 48 Stunden mikroskopisch untersucht. Das ist besonders wichtig; denn ich habe mehrmals Bazillen aus der Gruppe der Pseudodiphtherie-Bazillen gefunden, welche auf Agar als feine halbdurchsichtige, den Streptokokken sehr ähnliche Kolonien wachsen und auf Blutagar nach 24—36 Stunden feine graue Herde mit einem grünlichen Hof bilden, die man kaum von den Kulturen des Streptococcus mitior unterscheiden kann. Diese Bakterien wirkten zwar nie hämolytisch, aber auch der Streptococcus mitior tut das manchmal nur sehr wenig, so daß es wirklich nur durch die mikroskopische Untersuchung möglich ist, beide Arten zu unterscheiden. Ich habe die Pseudodiphtheriebazillen wiederholt auf der Haut aber immer nur neben andern Mikroorganismen gefunden, wie auch z. B. Lewandowsky, und habe nicht den Eindruck gehabt, daß sie mehr sind als gewöhnliche Verunreinigungen.

Besonders betont muß noch werden, daß man mit den Streptokokken sehr vorsichtig umgehen muß, damit sie nicht z. B. durch Temperaturdifferenzen getötet werden. Mac Leod fand, daß das Strepto-Hämolysin bei 49 Grad in 30 Minuten 15 mal schwächer und bei 55 Grad in 30 Minuten zerstört wird. Auch bei Zimmertemperatur verlor es in 5 Stunden viel von seinem hämolytischen Vermögen. (cf. auch v. Lingelsheim.)

Meine Resultate habe ich in der folgenden Tabelle V zusammengestellt.

Ich habe unter 39 Fällen der verschiedenen banalen Dermatosen, bei denen Streptokokken gefunden wurden, immer, mit einer einzigen Ausnahme, den Streptococcus longus kultiviert. Nur



in dem Falle der Wollenarbeiter-Dermatitis war wirklich der Streptococcus mitior vorhanden. In einigen meiner ersten Kulturen habe ich vielleicht auch diesen gefunden, aber da ich damals die Unterscheidung von den Pseudodiphtheriebazillen noch nicht zu machen gelernt hatte, kann ich das nicht bestimmt behaupten.

Tabelle V.

Streptokokken (u. Pseudodiphtheriebakterien).

Krankheit	Zahl der Fälle	Streptococcus longus und conglomeratus	Streptococcus longus mit Streptoc. mitior s. viridans	Streptococcus mitior allein	Bacillus pseudodiphthericus m. Streptococcus longus
Ekzema impetig.	5	5	—	—	2
Impetigo vulgaris	14	21	—	—	2
Ekthyma	2	2	—	—	—
Skabies mit sek. Infektion	8	11	—	—	2
Perlèche	3	3	—	—	2
Dermatitis herpetiformis	2	2	—	—	1
Holzarbeiter-Dermatitis	1	1	—	—	—
Wollarbeiter-Dermatitis, (Körperhaut)	1	—	1	—	—
Ekzem. caustosum	1	1	—	—	—
Pityriasis capitis	1	1	—	—	—
Bäcker-Dermatitis	1	1	—	—	—
Normale Mundhöhle	9	1	3	5	—

Ich möchte noch hinzufügen, daß ich die Mundhöhle in einer Anzahl von Fällen vor allem darum untersuchte. um mich selbst zu überzeugen, daß es bei meiner Technik gelingen mußte, den Streptococcus mitior, wo er vorhanden ist, auch wirklich nachzuweisen. Den Streptococcus saprophyticus habe ich einige Male in der Mundhöhle gefunden, aber da er für mein Thema nicht wichtig erschien — ich fand ihn nie auf der Haut — habe ich diese Befunde nicht weiter verfolgt. Was die Verhältnisse in der Mundhöhle angeht, so gibt Zangemeister an, daß er in 62% seiner Mundkulturen Streptokokken und in 47% Streptococcus viridans fand (das Zahlenverhältnis der andern Streptokokken gibt er nicht an). Ich fand den letzteren noch häufiger. Es wäre gewiß interessant, Stomatitisfälle auf ihren Gehalt an den verschiedenen Streptokokken zu

untersuchen. Leider habe ich das anfangs nicht getan und später kein Material zur Verfügung gehabt.

Das Hauptresultat ist also, daß nach meinem Material der Streptococcus longus, der bei den banalen Dermatosen hauptsächlich oder fast ausschließlich zu findende Streptokokkus ist. Wie oft solche Ausnahmen, wie in meinem Fall der Wollarbeiter-Dermatitis, zu finden sind, steht natürlich noch dahin. Besonders betonen möchte ich, daß auch meine Perlèche-Fälle trotz der Nachbarschaft des Mundes nur longus enthielten (s. ob.).

Bei der außerordentlichen Verbreitung des Streptococcus longus bei den banalen Dermatosen, wie sie jetzt durch meine Untersuchungen definitiv festgestellt ist, muß man natürlich annehmen, entweder daß auch dieser Streptokokkus in seinen im allgemeinen weniger virulenten Modifikationen in der Außenwelt und speziell auch auf der Haut sehr stark verbreitet ist, oder daß wirklich entsprechend den Anschauungen Zangemeisters die anhämolytischen Formen häufig sind und sich z. B. unter dem Einfluß von Kratzeffekten oder seröser Exsudation in den Streptococcus longus umwandeln. Die Entscheidung dieser Frage wäre ein Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Es ist natürlich auch möglich, daß Zangemeister bloß darum nach Auftragung des Streptococcus haemolyticus auf die Haut nur den Streptococcus anhaemolyticus fand, weil der erstere schon zugrunde gegangen war — er ist ja nach meinen Untersuchungen bei Ekzem und Impetigo auf der Haut sehr wenig dauerhaft — und zufällig auf der Haut ein anhämolytischer vorhanden gewesen ist. Ich habe ganz zum Schluß meiner Untersuchungen mit Rücksicht auf die Angabe Zangemeisters 4 Meerschweinchen mit Streptococcus longus und mitior eingerieben, aber schon nach 4 Tagen weder den einen noch den anderen retrokultivieren könen. Solche Versuche müßten unter verschiedenen Bedingungen noch wiederholt werden.

Anhangsweise möchte ich noch über verschiedene Versuche berichten, die ich gemacht habe, um zu sehen, ob auf der tierischen Haut die Reizwirkungen von Streptococcus longus und mitior verschieden sind. Herr Dr. Hanawa, welcher zugleich mit mir an der hiesigen Klinik arbeitete, hatte zu anderen Zwecken Reizversuche mit Streptococcus longus bei Meerschweinchen vorgenommen und Entzündungen erhalten. Ich wiederholte diese Versuche, indem ich zunächst die Haare abschnitt, rasierte, mit 70% Alkohol desinfizierte (was ich zweimal



absichtlich unterließ, ohne daß sich Unterschiede ergaben). Dann wurde die Hautstelle mit der Schneide eines Messers leicht gerieben bis zu schwacher Blutung und dann wurden 2—3 Platinösen der Kultur wiederum mit der Messerschneide eingerieben. Steriler Verband mit Watte, Kollodium und Binde. Ich benutzte für die 6 Meerschweinchen Streptococcus longus von Ekthyma, Impetigo und infizierter Skabies und den viridans aus verschiedenen Mundhöhlen (den Stamm von der Haut hatte ich nicht mehr zur Verfügung). Nach 48 Stunden wurden die Stellen kontrolliert.

Bei zwei Meerschweinchen war unzweifelhaft die Reizung durch den Streptococcus longus stärker als die durch den viridans. Aber die Reaktionen waren überhaupt nicht stark genug, viel schwächer als die von Herrn Dr. Hanawa erzeugten. Vielleicht hatte dieser sich zufällig eines für Tiere virulenteren Stammes bedient.

IV. Reizversuche mit Filtraten von Staphylokokken.

Die oben schon angedeutete Frage, warum die Staphylokokken, welche in Ekzemen gefunden wurden, nicht oder wenigstens im allgemeinen nicht, Impetigo Bockhart hervorrufen, sondern, wie doch auch die meisten Anhänger der staphylogenen Natur des Ekzems annehmen, die von der Impetigo Bockhart im Wesen differenten Ekzem-Veränderungen, ist bisher fast nur in den ebenfalls bereits erwähnten Untersuchungen von Bender, Bockhart und Gerlach in Angriff genommen worden.

Diese Autoren fanden, daß wenn sie Staphylokokken von einer Agar-Kultur oder isolierte und gewaschene Staphylokokkenkörper auf eine gereizte sterilisierte oder nicht sterilisierte Hautstelle einrieben, nach 24—48 Stunden eine Impetigo staphylogenes entstanden war. Benutzten sie aber das Filtrat (Chamberland-Filter) einer am besten 2—3 Wochen alten Staphylokokken-Bouillon-Kultur und machten sie mit darin getränkter steriler Gaze einen feuchten Verband auf die vorher irritierte Haut, so entstand eine papulo-vesikulöse Dermatitis, welche einem artefiziellen Ekzem, z. B. nach Terpentin glich. Die Bläschen waren zuerst steril, nach 2—3 Tagen enthielten sie Staphylokokken. Auch durch unfiltrierte Bouillon-Kulturen von Staphylokokken erzielten sie das gleiche Resultat, d. h. ein artefizielles Ekzem, ebenso wenn sie Staphylokokken einer Agar-Kultur einrieben und darüber einen feuchten Verband mit dem Kulturfiltrat anlegten. Nahmen sie aber bei dem letzten Versuch statt des Kulturfiltrats sterile Bouillon, so entstand wieder eine Impetigo staphylogenes.

Aus diesen Experimenten ziehen die Verfasser in Übereinstimmung mit Unna den Schluß, daß in den Staphylokokkenleibern ein unlösliches und in dem Kulturfiltrat ein lösliches Toxin vorhanden ist. Beide wirken verschieden auf die Leukozyten. Das erste, „Staphyloplasmin" genannt, hat eine positiv-chemotaktische Wirkung, das zweite, vielleicht identisch mit dem Leukozidin van de Veldes und „Staphylotoxin" genannt, ist negativ chemotaktisch für die Leukozyten, das erste bedingt Pustulation, das zweite wirkt nur „serotaktisch". In alten Bouillon-Kulturen ist das Staphylotoxin überwiegend, so daß es selbst in Gegenwart lebender Staphylokokken Vesikeln bedingt, Pusteln aber nicht zu stande kommen. Bockhart fand ferner, daß durch Erhitzung auf 57—60 Grad für 1 Stunde das sterile Filtrat einer alten Staphylokokkenkultur seine Fähigkeit, eine artefizielle Dermatitis, resp. ein Ekzem hervorzurufen, verliert, daß also das Staphylotoxin resp. Leukozidin durch Hitze zerstört wird. Die Ekzem-Papeln und Vesikeln sind also durch das lösliche „serotaktische" Toxin, die Pusteln der Impetigo Bockhart durch das unlösliche Staphylotoxin hervorgerufen.

Eine experimentelle Nachprüfung dieser viel zitierten und interessanten Versuche habe ich nur in einigen wenigen Bemerkungen von M. Neisser und Lipstein gefunden. Sie meinen (allerdings mit großer Vorsicht, da sie nicht sehr viele Versuche anstellen konnten), daß die entzündungserregende Wirkung des Filtrats alter Staphylokokken-Bouillon-Kulturen auf deren stark alkalische Reaktion zurückzuführen sei. Sie schließen das 1. daraus, daß sie mit einer sterilen Bouillon, die ebenso alkalisch war, wie das Kulturfiltrat, ebenfalls ein Ekzem hervorrufen konnten, und 2. daraus, daß das gleiche Resultat auch eintrat, wenn sie das Filtrat auf 70 Grad erhitzt hatten, während doch M. Neisser und Wechsberg schon früher konstatiert hatten, daß die löslichen Toxine der Staphylokokken (Staphylolysin und Leukozidin) durch 56 Grad (eine Stunde) zerstört und schon durch 50 Grad stark geschädigt werden. 3. Es gelang M. Neisser und Lipstein auch nicht, das von Bender, Bockhart und Gerlach supponierte Toxin durch ein sehr starkes Antitoxin zu neutralisieren.



Es schien erwünscht, diese Versuche an einem etwas größeren Material zu wiederholen. Denn einerseits ist die experimentelle Kritik M. Neissers und Westsbergs, da sie nur in einem Handbuch publiziert worden ist, soweit ich sehe, ziemlich unbekannt geblieben, dann bezeichnen diese Autoren selbst ihre Versuche als noch nicht ausreichend, um die von Bender, Bockhart und Gerlach zu widerlegen, und endlich müssen solche Versuche immer an einer etwas größeren Anzahl von Individuen vorgenommen werden.[1])

Ich habe mich nur mit den Kulturfiltraten beschäftigt. In den ersten Versuchen wurde ein Staphylococcus albus aus einer sekundär infizierten Impetigo contagiosa, in allen andern Staphylococcus aureus aus verschiedenen Furunkeln benutzt, d. h. Material, das mit dem von Bender, Bockhart und Gerlach benutzten übereinstimmt. Die Kulturen waren 2—4 Wochen alt. Je älter sie waren, um so stärker alkalisch waren sie gewöhnlich. Die Bouillon- und die Staphylokokken-Kulturfiltrate wurden in jedem Fall von Herrn Dr. Abelin vom Berner medizinisch-chemischen Institut titriert und es wurde

[1]) In der nach Fertigstellung dieser Arbeit erschienenen 2. Auflage des Kolle-Wassermannschen Handbuches (Bd. IV, p. 387) betont M. Neisser, daß er sich zwar in der ersten Auflage „nur für ein nichtspezifisches Reizungsekzem“ ausgesprochen habe. „Inzwischen hat aber Coenen (Beiträge zur klin. Chir. Bd. LX) bei Aknekranken eine so starke und ausgebreitete Hautreaktion analog der Pirquetschen beschrieben, daß man wohl an spezifische toxische kutane Wirkungen der Staphylofiltrate bei Menschen, wenigstens bei den für Staphylokkoken überempfindlichen, glauben muß.“ Trotzdem meine ich, daß die oben berichteten Resultate nicht ohne Bedeutung für die Frage der Staphylokokkenwirkung bei Ekzemen sind. Die Versuche Coenens sind mit eingeengten Kulturfiltraten vorgenommen; sie haben bei einzelnen Individuen, besonders bei einem Aknekranken zu starken Reaktionen geführt (auch bei Fehlen von Staphylomykosen, wenngleich bei diesen im allgemeinen weniger stark); sie haben, was mit den Resultaten von Bender Bockhart und Gerlach in Widerspruch steht, auch Pustelbildung ergeben und nirgends spricht Coenen von Ekzemähnlichkeit der von ihm erhaltenen Reaktionen. Auf Grund von alledem würde ich es nicht für berechtigt halten, die Resultate Coenens als Beweismaterial für die ekzematogene Wirkung der Staphylokokkenfiltrate anzusehen. Daß solche eventuell die entzündlichen Erscheinungen steigern können, ist im Text schon zugegeben. Jadassohn.

$^1/_{10}$ Normallösung von Natr. bicarbonicum benutzt, um die Bouillon so alkalisch zu machen, wie es die Staphylokokken-Filtrate waren. In spätern Experimenten wurden nach dem Vorschlag meines Kollegen, Herrn Dr. Zwick, die Filtrate mit $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure neutralisiert, um auch auf diese Weise die Wirkung der Toxine und des Alkali von einander sondern zu können.

Die Versuche selbst wurden in folgender Weise angestellt:

Die verschiedenen Hautstellen wurden zuerst mit 70% Alkohol desinfiziert, dann wurde jede zu prüfende Lösung appliziert auf eine nicht irritierte und auf eine Stelle, die mit der Schneide eines Messers bis zum Entstehen von Epithelläsionen gereizt war. Mit den Flüssigkeiten getränkte Stückchen steriler Gaze wurden aufgelegt, mit Mosetig-Batist bedeckt und für 36—48 Stunden verbunden. Die Stellen wurden dann täglich oder jeden zweiten Tag untersucht, bis sie ganz normal waren. Die Staphylokokkenfiltrate wurden vor ihrer Verwendung immer auf Sterilität geprüft. Als weitere Kontrollen wurden Verbände mit Aqua destillata und mit gewöhnlicher Bouillon (schwach alkalisch) verwendet.

Ich gebe nun zuerst die Protokolle meiner Versuche, damit der Leser sich selbst ein Urteil über deren sehr wechselnden Verlauf bilden kann.

Pat. 1. Weibl. 22 Jahre alt (Diagnose: syphilitisches Fußgeschwür). Die Kontrollstellen ohne Reaktion. Bouillon-Kultur-Filtrat: Auf der irritierten Hautstelle deutliches, mehrere Tage bestehendes Erythem mit einigen Bläschen und Papeln. Bouillon-Kultur-Filtrat 1 Stunde auf 60 Grad erhitzt: Auf der irritierten Haut selbst noch stärkere Reaktion. Alkalisierte Bouillon gab auf irritierter Haut ebenfalls eine wenngleich nicht so starke Reaktion. Auf der nicht irritierten Haut mit keiner dieser 3 Flüssigkeiten Reaktion.

Pat. 2. 7jähriger Knabe (Diagnose: Skrophuloderm. Auf der Haut nichts, außer einer Moro-Reaktion und einer vereiterten Drüse am Hals). Die Kontrollen negativ. Das Kulturfiltrat ergab auf einer gereizten Stelle am linken Ellbogen nach 2 Tagen starke Rötung mit einigen Papeln und Vesikeln und Jucken. Nach einigen Tagen Abheilung mit feiner Schuppung. Auf nicht irritierten Hautstellen ergab die gleiche Flüssigkeit kein Resultat, dagegen eine ebenso starke oder noch stärkere Entzündung, nachdem sie eine Stunde auf 70 Grad erhitzt worden war, auf einer irritierten und eine schwache selbst auf einer nicht irritierten Stelle. Die alkalisierte Bouillon ergab gar kein Resultat, weder auf irritierter noch auf nicht irritierter Haut. Dagegen wurden 2 irritierte Stellen, die mit dem durch $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure neutralisierten Kulturfiltrat verbunden waren, stark erythematös und heilten mit Schuppung in größeren und kleineren Lamellen nach einigen Tagen ab.



Pat. 3. Weibl. 23 Jahre alt (Diagnose: Gonorrhoe). Haut ganz normal. Kontrollen negativ. Kulturfiltrat auf irritierter und nicht irritierter Haut, nach 48 Stunden deutliches Erythem und mäßige, innerhalb einer Woche heilende Papelbildung. Alkalisierte Bouillon auf irritierter und nicht irritierter Haut ohne Reaktion. Erhitztes Filtrat (60 Grad 1 Stunde): mäßiges Erythem und Schuppung auf der irritierten, keine Reaktion auf der nicht irritierten Haut. Das mit $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure neutralisierte Filtrat ergab keine Reaktion auf der irritierten, deutliches Erythem mit Papeln für die Dauer von 3 Tagen auf der nicht irritierten Haut.

Pat. 4. Weibl. 21 Jahre alt (Gonorrhoe. Haut normal). Kontrollen negativ. Kulturfiltrat ergab auf der irritierten Haut einige Vesikeln und Papeln, die nach 72 Stunden, als die Patientin die Klinik verlassen mußte, noch bestanden. Auf der nicht irritierten Haut keine Reaktion. Gerade umgekehrt verhielt sich das erhitzte Filtrat: Keine Reaktion auf der irritierten Haut, einige Papeln auf der nicht irritierten Haut. Alle andern Flüssigkeiten ergaben keine Reaktion.

Pat. 5. Weibl. 15 Jahre alt (Kongenitale Lues. Haut normal). Kontrollen negativ. Kulturfiltrat ergab auf der irritierten Haut keine, auf der nicht irritierten nach 36 Stunden eine mehrere Tage anhaltende Reaktion mit zahlreichen kleinen roten Papeln und einigen kleinen Bläschen. Das erhitzte Filtrat: Keine Reaktion an der irritierten, papulöse Reaktion auf der nicht irritierten Haut, aber schwächer als bei dem nicht erhitzten Filtrat. Das neutralisierte Filtrat reaktionslos, die alkalisierte Bouillon keine Reaktion auf der irritierten, papulöse Reaktion auf der nicht irritierten Haut und zwar die letztere sogar stärker als die durch das Filtrat erzeugte.

Pat. 6. Weibl. 15 Jahre alt (Diagnose: Skrofuloderm. Haut normal. Nur fistulierende Drüse am Hals). Kontrollen negativ. Kulturfiltrat: auf der irritierten Haut zahlreiche kleine rote Papeln, die schon nach 24 Stunden verschwanden, auf der nicht irritierten Haut keine Reaktion. Das erhitzte Filtrat: ebenso starke papulöse Reaktion auf der irritierten, sogar etwas länger (48 Stunden) anhaltende Reaktion auf der nicht irritierten Haut. Neutralisiertes Filtrat reaktionslos. Alkalisierte Bouillon führt auf der irritierten Haut zu einer starken papulösen und vesikulösen Reaktion mit Brennen und Jucken, die 4 Tage dauerte und mit Schuppung abheilte. Auf der nicht irritierten Haut keine Reaktion.

Da alle diese Versuche auf zarter weiblicher und kindlicher Haut angestellt waren, glaubten wir, es wäre vorteilhaft, auch noch die im allgemeinen weniger empfindliche Haut von Männern zu prüfen. Das geschah mit einer 23 Tage in Bouillon gewachsenen Staphylokokkenkultur aus einem Furunkel.

Bei Pat. 7 (44 Jahre alter Mann) und Pat. 8 (19 Jahre alter Mann) ergaben aber alle wie gewöhnlich applizierten Flüssigkeiten ein vollständig negatives Resultat.

Dasjenige, was bei diesen Protokollen am meisten auffällt, ist die außerordentliche Unregelmäßigkeit. Ein Versuch wie Nr. 1. schien ohne weiteres die Ansicht von M. Neisser und Lipstein zu bestätigen. Aber es zeigte sich bald, daß die Verhältnisse doch viel komplizierter liegen. Schon die Resultate bei vorher irritierter und nicht irritierter Haut sind sehr verschieden. Bald sind die letzteren ganz negativ, bald mit einzelnen Flüssigkeiten positiv, bald sogar positiv mit fast allen, selbst wenn die irritierte Haut sich negativ verhält. Oft geben erhitztes und nicht erhitztes Filtrat die gleichen, oft aber auch differente Reaktionen und dabei kann gelegentlich das erhitzte sogar wirken, wenn das nicht erhitzte nicht wirkt. Die alkalisierte Bouillon reizt häufiger ebenso wie das Filtrat, einmal sogar stärker, andere Male aber gar nicht. Das neutralisierte Filtrat endlich wirkt in der Mehrzahl der Fälle gar nicht, im Gegensatz zu dem unveränderten Filtrat, was im Sinne von M. Neisser und Lipstein sprechen würde, gelegentlich irritiert es aber ebenso stark.

Wenn wir berücksichtigen, wie mannigfache Momente bei diesen Versuchen eine Rolle spielen können, so dürfen uns allerdings anscheinend so regellose Resultate kaum Wunder nehmen. Ich führe hier nur mehr beispielswise an: Die Differenzen in den Kulturfiltraten, die natürlich keine konstanten Größen sind[1]); die Differenzen in der Reizbarkeit der Haut nicht bloß der verschiedenen Individuen, sondern auch an demselben Individuum an anatomisch verschiedenen Hautgegenden, aber selbst an symmetrischen Hautstellen (wir sehen solche Differenzen ja auch bei den spontanen exogenen und hämatogenen Dermatosen), die an und für sich doch sicher sehr verschiedene Empfindlichkeit gegen mechanische Hautirritationen sowie gegen feuchte Verbände. Die (ja auch nicht immer wirklich gleiche) mechanische Reizung kann durch die Gewebsschädigung auf die Reaktion begünstigend wirken, sie kann aber vielleicht

[1]) Nach Bockhart hätten manche Staphylokokken die Eigenschaft, kein „Staphyloplasmin" zu bilden, wohl aber „Staphylotoxin"; doch ist zu bedenken, daß in unseren Versuchen auch erhitzte Filtrate wirkten. Das macht auch die Annahme unmöglich, daß ich durch Zufall nicht Staphylotoxin produzierende Staphylokokken verwendet hätte.

auch durch den stärkeren Blutafflux, eventuell auch durch ihr folgende, leichte seröse Exsudation gewisse Reizstoffe neutralisieren. Es können ferner individuelle Überempfindlichkeiten bestehen sowohl gegen die Staphylokokkenprodukte, als auch gegen das Alkali, resp. gegen durch Alkalisierung oder Neutralisierung in der Bouillon entstehende chemische Verbindungen.

Unter Berücksichtung aller dieser Momente und der Inkonstanz meiner Resultate haben wir es nicht für aussichtsreich gehalten, diese Versuche fortzusetzen. Ein Schluß scheint sich mir jedenfalls zu ergeben, daß nämlich die Anschauung, welche Bender, Bockhart und Gerlach auf ihre Experimente basiert haben, auf diese Weise nicht als richtig erwiesen werden kann. Eine Fehlerquelle scheint, wie M. Neisser und Lipstein dargetan haben, in der stärkern Alkaleszenz der Kulturfiltrate zu liegen, aber auch nur eine Fehlerquelle. Eine andere beruht wohl darin, daß die 3 Autoren ihre Versuche an zu wenigen Individuen vorgenommen haben. Weitere mögliche Fehlerquellen habe ich angeführt. Diese scheinen so groß zu sein, daß sie auch die Bedeutung der Alkaleszenz keineswegs regelmäßig zum Vorschein kommen lassen. So viel aber ist wohl sicher, daß das Vorhandensein eines durch Hitze zerstörbaren ekzemerzeugenden Giftes in den Staphylokokken-Kulturfiltraten nicht bewiesen ist, und daß daher auch die Möglichkeit entfällt, auf die Versuche von Bender, Bockhart und Gerlach die Bedeutung der Staphylokokken für Entstehung oder Verlauf der Ekzeme zu begründen.

Darnach dürfen wir aber auch kaum daran denken, das Fehlen von Impetigo-Bockhart-Pusteln trotz Anwesenheit von Staphylokokken bei meinen histologischen Ekzem-Präparaten im Sinne der 3 Autoren etwa damit zu erklären, daß nur das Staphylotoxin bei diesen Prozessen zur Geltung komme und wegen dessen negativ chemotaktischer Wirkung die Eiterung wegfalle.

Es erübrigt sich darnach für jetzt, auf die theoretischen Deduktionen Bockharts, so verlockend das auch wäre, näher einzugehen.

Das Staphylotoxin ist als solches bei den Ekzemen bisher nicht erwiesen, und es kann die Wirkung der Staphylokokken

beim Ekzem nicht verständlicher machen — es sei denn, man müßte sich mit einer so allgemeinen Erklärung begnügen: daß die Staphylokokken Reizzustände bei Ekzem mitunterhalten können.[1])

Die wesentlichsten Resultate meiner Untersuchungen möchte ich in folgendem **Resumé** zusammenfassen:

1. Bei der bakteriologischen Untersuchung der Hauteffloreszenzen auf Staphylo- und Streptokokken hat sich mir die Schrägagar-Methode (nach den Angaben von Lewandowsky) als vollständig ausreichend bewährt.

2. Bei den Ekzemen sind die Vesikeln steril oder enthalten Staphylokokken. Bei den nässenden und impetiginösen Ekzemen sind meist Staphylokokken oder Staphylo- und Streptokokken, selten nur Streptokokken vorhanden. Bei den squamösen Ekzemen sind Streptokokken nicht mehr, Staphylokokken nur sehr spärlich gefunden worden.

3. Die Impetigo contagiosa s. vulgaris und das Ekthyma haben sich auch in meinen Untersuchungen als Streptokokken-Krankheiten erwiesen. Vereiterte Lymphdrüsen bei der ersteren enthielten Streptokokken in Reinkultur.

4. Bei dem Angulus infectiosus (Perlèche) fanden sich sehr häufig Streptokokken und zwar vom Typus des Longus. Weitere Untersuchungen werden ergeben müssen, ob auch diese Krankheit mit Sabouraud zu den Streptodermien zu zählen ist.

5. Dagegen fand ich bei der Pityriasis simplex keine Streptokokken.

6. Auch bei der Impetigo contagiosa scheinen wie bei den Ekzemen die Streptokokken besonders schnell von der Hautoberfläche zu verschwinden.

7. Staphylokokken können sich auch in Reinkultur in serösen Exsudationen, Streptokokken in eitrigen finden (Bestätigung von Lewandowskys und Dohis Erfahrungen).

8. Artefizielle Dermatosen, auch die histologisch-typischen follikulären eitrigen Effloreszenzen der Krotonöl-Dermatitis können sich kulturell und mikroskopisch als steril erweisen.

[1]) Ich gehe hier nicht ein auf die interessanten Feststellungen von Bruck und Hidaka über die Agglutinations- und Antilysintiter von Ekzemseren; cf. hierzu bei Jadassohn (Pyodermien). p. 47.

9. Aus der gemeinschaftlichen mikroskopischen und kulturellen Untersuchung von Ekzemen und diesen nahestehenden Dermatosen hat sich kein Anhalt dafür gewinnen lassen, daß die auf der Oberfläche solcher Läsionen vegetierenden Staphylo- und Streptokokken auf die histologische Struktur einen bestimmten Einfluß im Sinne einer Bildung der verschiedenen Impetigines haben. Die Bedeutung dieser banalen Infektionen für Entwicklung und Verlauf der Ekzeme konnte also — von den schon klinisch typischen pyodermatischen Komplikationen abgesehen — auch histologisch bisher nicht erwiesen werden. Im Zusammenhang mit dem geringen oder auch fehlenden Bakteriengehalt der schuppenden Ekzeme sprechen diese Erfahrungen nicht für eine wesentliche Bedeutung der banalen pyogenen Mikroorganismen für die Ekzeme.

10. Die Untersuchung der von mir bei verschiedenen Hautkrankheiten gefundenen Streptokokken auf der Blutagarplatte hat ergeben, daß es sich mit einer Ausnahme immer um Streptococcus longus hämolyticus handelte. In einem Falle von Gewerbeekzem fand sich der Streptococcus mitior s. viridans, der in der normalen Mundhöhle von mir (in Übereinstimmung mit andern Autoren) öfter nachgewiesen wurde. Auch anf der Blutagarplatte ist die mikroskopische Untersuchung der Kolonien zur Vermeidung von Verwechslungen speziell von Bakterien aus der Pseudodiphtheriegruppe mit dem Streptococcus mitior notwendig.

11. Die Nachuntersuchung der von Bender, Bockhart und Gerlach einer- und von M. Neisser und Lipstein andererseits angestellten Reizungsversuche mit den Filtraten älterer Staphylokokkenbouillon-Kulturen unter Zuziehung möglichst mannigfaltiger Kontrollen hat außerordentlich unregelmäßige Resultate ergeben. Jedenfalls hat sich nicht gezeigt, daß diesen Filtraten eine durch ein thermolabiles Toxin bedingte spezielle ekzematogene Wirkung nicht zukommt. In einigen Fällen, aber keineswegs in allen, schien die Reizwirkung solcher Filtrate durch ihre Alkaleszenz erklärbar (in Übereinstimmung mit M. Neisser und Lipstein). In andern fehlte sie. Eine Präparation der Haut durch mechanische Irritation schien die Reizung manchmal zu fördern, manchmal zu

verhindern. Bisher sind diese Versuche für eine besondere Bedeutung löslicher Staphylokokkentoxine für den Ekzem-Ablauf nicht zu verwerten.

Literatur.

Bender, E., Bockhart, M. und Gerlach, V. Monatsh. f. prakt. Dermatologie. Bd. XXXII. 1901. n. 4. p. 149.

Bockhart, M. Ibidem n. 9. p. 421.

Brocq et Veillon. Rapport. 13. Intern. med. Kongreß. Paris 1900. Annal. d. Derm. et d. Syph. 1900. p. 969.

Dohi, K. und Dohi, Sh. Archiv für Dermat. und Syph. Bd. LXI, 1912, Heft 2. p. 629.

Frédéric, J. Münchner med. Wochenschr. 1901 N. 38.

Jadassohn, J. Rapport 13. Internat. med. Kongreß. Paris 1900. Annal. d. Derm. et d. Syph. 1900. p. 968.

— „Über Pyodermien, die Infektionen der Haut mit den banalen Eitererregern." Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Dermatologie, der Syphilidologie und der Krankheiten des Urogenitalapparates. Bd. I. Heft 2. 1912. Herausgegeben von J. Jadassohn, Bern, Karl Marhold, Halle a. S.

Kreibich, C. Festschrift für Kaposi. 1900. p. 447.

Le Blanc, Emil. Zentralbl. für Bakt. etc. Bd. LXI. 1911. Abt. 1. Orig.-Heft 1/2. p. 68.

Lewandowsky, F. Archiv für Derm. u. Syphil. Bd. XCIV. 1909. Heft 2 und 3. p. 163.

v. Lingelsheim. „Streptokokken." Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Kolle und Wassermann. I. Auflage. 1903. Bd. III. p. 303. II. Aufl. Bd. IV. p. 453.

Mc. Leod, J. W. British Journal of Pathol. and Bact. Vol. XVI. 1912. N. 3. p. 321.

Neisser, M. und Lipstein, A. „Die Staphylokokken." Ibidem, p. 10. Neisser, M. Ibidem, II. Aufl. Bd. IV. p. 355.

Neisser, M. und Wechsberg. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. XXXVI. 1901. p. 299.

Riecke E. Praktische Ergebnisse auf dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Wiesbaden 1910. Bergmann. (Literatur.)

Rolly, Fr. Zentralblatt für Bakter. etc. Bd. LXI. 1911. Abt. I. Orig. Heft 1/2. p. 86—92.



Schottmüller, H. Münch. medizin. Wochenschrift 1903. Nr. 20. p. 849 und 909. 1910. p. 617 und 697.

Sabouraud, R. „Impetigo." La Pratique Dermatologique Tome II. 1900. p. 854. Ecthyma. ibidem I. p. 923. Dermatophytes. ibid. p. 701.

Idem. Annal. d. Derm. e. d. Syph. 1900. p. 62, 320, 426.

Idem. Dermatologie topographique.

Idem. Festschrift für Kaposi. 1900. p. 785.

Salomon. Münchner med. Wochenschr. 1912.

Unna, P. G. „Das Ekzem." Handbuch d. Hautkrankheiten, Mráček, F. Bd. II. 1905. p. 169—393. (Dort auch die weitere Literatur.)

Vidal, F. „Streptococcie, Staphylococcie, Pneumococcie, Koli-Bacillose." Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutipue. Vol. X. 1906. p. 544. Paris, Masson et Cie.

Zangenmeister, W. Münch. med. Wochenschrift. 1910. Nr. 24. p. 1268.

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Urologie zu Tokyo (Vorstand: Prof. Dr. K. Dohi).

Über eine bisher noch nicht beschriebene Dermatose: „Pityriasis circinata".[1]

Von

Prof. Dr. **I. Toyama**,

ehem. Assistent der Klinik und gegenwärtiger Chef der Hautabteilung der med. Hochschule in Sendai.

(Hiezu Taf. III.)

Diese in der bisherigen Literatur unbekannte eigenartige Dermatose, welche der Pityriasis versicolor ähnlich, doch sowohl klinisch wie parasitologisch streng von ihr zu unterscheiden ist, demonstrierte ich[1]) im Februar 1906 zum ersten Male in der Sitzung der dermato-urologischen Gesellschaft zu Tokio unter dem Titel „Über eine bisher unbekannte Hautkrankheit" und hielt zwei Monate später einen eingehenderen Vortrag über diesen Gegenstand im 4. Dermato-Urologen-Kongreß zu Tokio (am 5. April 1906), wo über dieselbe Affektion unabhängig von mir auch von Prof. Matsuura (Kyoto) berichtet wurde. Im folgenden gestatte ich mir, die Krankengeschichte der hierhergehörigen Fälle kurz wiederzugeben, die von mir im Laufe der letzten 7 Jahre teils in der Universitätsklinik des Prof. K. Dohi zu Tokio, teils in meiner Hautabteilung der med. Hochschule zu Sendai beobachtet worden sind:

Krankengeschichte.

Fall 1. Fukuda, 37jährige Frau aus der Provinz Kanagawa. Pat. wurde am 10. Januar 1904 wegen chronischer Dysenterie in die innere

[1]) Wegen plötzlicher Erkrankung wurde der Fall vom Kollegen Tanaka demonstriert.



Universitätsklinik des Prof. Irisawa aufgenommen, von wo die Kranke uns zur Diagnose überliefert wurde.

Auf der Innenfläche der beiden Oberarme und an dem Seitenthorax finden sich zahlreiche kreisrunde, etwa markstückgroße Flecken, die sich durch ihre mehr oder weniger intensive, auf Druck nicht erblassende hellbraune Färbung scharf gegen die Nachbarschaft abgrenzen. Die Oberfläche der Flecken ist manchmal glatt, in der Regel aber von einer Schuppendecke ganz überzogen, welche sich durch den kratzenden Nagel in feinen, trockenen, fast hornigen Lamellen ablösen läßt. Die Flecke sitzen gleichsam als Belag der sonst unveränderten Haut auf und verursachen keinerlei subjektive Beschwerden. Beginn der Hautaffektion unklar.

Fall 2. Hattori, eine 31jährige Frau eines Maschinenhändlers aus Tokio. Im Mai 1903 bekam Patientin einen Ausschlag an der Haut des Unterleibes, welcher seitdem niemals verschwand und höchstens im Winter blässer als im Sommer war. Subjektiv mäßiges Jucken.

Die Kranke kam im Sommer 1904 in die Klinik des Prof. K. Dohi zur Untersuchung. Von 5 kreisrunden, graubraunen, scharf begrenzten Flecken, welche sich ausschließlich in der Bauchgegend finden, zeigte der größte ca. 15 *cm*, drei kleinere 12 *cm* und der kleinste 9 *cm* im Durchmesser. Die Verteilung war ziemlich symmetrisch.

Untersuchung der Schuppen nach den üblichen Methoden fiel negativ aus, u. zw. habe ich zuerst die Epidermis des Krankheitsherdes mit einem Messer abgeschabt oder nach Bepinselung mit Kollodium abgezogen (nach Sasakawa). Die erhaltenen Schuppen wurden in 10%iger Kalilauge untersucht oder in folgender Weise behandelt: Die Epidermisteile werden 24 Stunden lang in Alkohol-Äther entfettet, etwa 5 Minuten lang in Essig gelegt und dann sorgfältig mit einer Nadel auf einem Objektträger ausgebreitet, hoch über die Flamme gehalten, bis der Essig langsam verdunstet ist. Die Färbung geschah mit Löfflers oder polychromem Methylenblau, Karbolfuchsin etc.

Ferner habe ich die Verimpfung der abgekratzten Epidermisschuppen auf gewöhnlichen Nährboden, wie Agar-Agar, Glyzerinagar etc. vorgenommen, der im Brutofen oder bei Zimmertemperatur gehalten wurde. Schließlich wurde auch die Kulturmethode bei Pityriasis versicolor nach Spietschka und Matzenauer versucht.

Alles war resultatlos. Exzision des Hautstückes und histolog. Untersuchung war bei dem Falle nicht möglich.

Fall 3. Wasa, eine 35jährige Flanellhändlerin aus Wakayama. Mutter starb an einer unbekannten Krankheit. Vater, der in seinem 55. Lebensjahre an Typhus abdominalis litt, soll im 66. Lebensjahre eine Hautkrankheit gehabt haben, die dem jetzigen Leiden der

Pat. ganz ähnlich aussah. 5 Geschwister leben gesund und sind von jeder Hautaffektion frei.

Patientin war in der Kindheit gesund, litt im 21. Lebensjahre an Pneumonie und fühlt sich seitdem außer habituellen Kopfschmerzen und der Neigung zu Verstopfung ganz wohl. Ihr jetziges Hautleiden begann im Februar 1904. Es bildeten sich zuerst einige juckende, etwa markstückgroße Flecken mit leichter Abschuppung in der Lendengegend und am Unterleibe, welche sich dann rasch auf den ganzen Rumpf ausbreiteten. Das Jucken war ziemlich lebhaft.

Aufnahme in die Klinik des Prof. K. Dohi am 12. April 1905. Zahlreiche Flecken finden sich auf der Haut des Rumpfes, besonders am Rücken und an der Lende, weniger am Unterleibe und sehr spärlich an der Innenfläche des Oberarmes, wo nur drei kleine Flecken sichtbar sind. Da die Primäreffloreszenzen ganz regelmäßig kreisrunde oder nur ausnahmsweise ovale Scheiben darstellen, so fällt ihre Ähnlichkeit mit einem Geldstück auf, welchem sie auch in Große gleichkommen. Durch Konfluenz zweier oder mehrerer Scheiben bilden sich zuweilen auch birn- oder biskuitförmige oder kranzartige Figuren. Sie sind graubraun verfärbt und mit kleienförmigen Schuppen bedeckt, nach deren Abkratzen die leicht glänzende, fast normal aussehende Epidermis zutage tritt. Der Durchmesser der Flecken schwankt zwischen 1·6 *cm* und 10 *cm* und erreicht durch Konfluenz einzelner Flecken sogar 18 *cm*. Die Differenz zwischen Längs- und Querdurchmesser jeder Scheibe ist in der Regel Null oder sehr gering, im Maximum 1·0—0·5, bei der konfluierten Form bis 2 *cm*. Verteilung beinahe symmetrisch.

Mikroskopische, wie kulturelle Untersuchung auf etwaige Pilze negativ.

Fall 4. Kokubu, 37jährige Frau eines Geschäftsmannes aus Fukusima.

Die Hautaffektion begann in ihrem 14. Lebensjahre mit einem leicht juckenden rundlichen Flecken auf der oberen Partie des Bauches, welcher seitdem niemals verschwand. Allerdings ließ derselbe jeden Sommer an Intensität nach, um aber im Winter darauf wieder zu exazerbieren.

Aufnahme in die Hautklinik des Prof. K. Dohi am 16. Jan. 1906. Zahlreiche kreisrunde Scheiben von graubrauner Farbe, deren Größe zwischen 4—5—7 *mm* und 12 *cm* schwankt. Sie haben ihren Sitz ausschließlich in der Bauchgegend und zeigen durch die Konfluenz klinisch differentere Bilder wie beim Fall 3. Wegen der fest anhaftenden kleienförmigen Schuppen sieht die Oberfläche der einzelnen Flecken gefaltelt aus.

Histologische Untersuchung des Krankheitsherdes: Nachdem wir kulturell vergebens nach dem vermutlichen Erreger der Affektion in Schuppen gesucht hatten, wurde ein kreisrunder, dunkelbrauner, etwa 5 *mm* im Durchmesser großer Fleck, welcher an der Bauch-



haut lag und als Primärherd anzusprechen war, zur histologischen Untersuchung ausgeschnitten. In Alkohol gehärtet, erschien der Krankheitsherd auf dem exstirpierten Hautstück etwas abgehoben. Einbettung in Zelloidin und Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Alaunkarmin, Orzein, polychromem Methylenblau etc.

Makroskopisch weist die Hornschicht, namentlich an Stellen der Follikelmündungen und Schweißporen, mehr oder weniger starke Verdickung auf und mikroskopisch geringe Färbbarkeit der Kerne besonders in den eben stark verdickten Partien des Korneums. Da der Gedanke naheliegt, daß es sich hier um eine Pilzkrankheit handle, wurde das Hauptaugenmerk darnach gerichtet, aber auch hier konnte ich keinen verdächtigen Pilz in der Epidermis nachweisen.

Auch die Lederhaut zeigt keine besondere Abnormitäten. Die Gefäße, das elastische Fasernetz, die Talg- und Schweißdrüsen verhalten sich normal; nirgends findet man entzündliche Erscheinungen. Eine stärkere Pigmentanhäufung in der Basalzellenschicht der Epidermis und namentlich in der oberen Kutislage ist alles, was überhaupt als einigermaßen abnorm gefunden wird. Ich kann aber dieser Pigmentanhäufung keine große Bedeutung beimessen; denn sie entspricht gar nicht der Färbung der auf der Haut sichtbaren Flecke.

Fall 5. Koizumi, 34jähr. Frau eines Handarbeiters aus Saitama.

Keine hereditäre Belastung, spez. keine besondere Hautaffektion in der Familie nachweisbar. Patientin selbst, von Kindheit an gesund, hat 5 Kinder geboren, von denen 2 an Hirnleiden starben. Im Januar 1906 wurde sie wegen Phthisis pulmonum und Pleuritis in die innere Klinik des Prof. Aoyama aufgenommen und behandelt, wo ich am 1. März die Kranke zu sehen bekam. Es waren damals zahlreiche Flecken in der Lendengegend, am Rücken und auf der oberen Partie des Bauches sichtbar; ein großer Fleck befand sich außerdem an der äußeren Seite der linken Brustwarze. Dieselben waren alle isoliert, nirgends zusammenstoßend und regelmäßig kreisrund geformt und zeigten Kleinfingerspitzen- bis Handtellergröße (bis 7 *cm* im Durchmesser). Patientin konnte den Beginn der Hautaffektion nicht angeben.

Als ich die Pat. 13 Tage später wieder sah, hatte die Zahl und die Ausdehnung der Efflorsszenzen auffällig zugenommen, manche Flecken sind konfluiert und der Durchmesser erreichte bei einzelnen isoliert dastehenden Flecken 20 *cm*, bei den konfluierten Flecken sogar 26 *cm*.

Versuche einer künstlichen Übertragung der Schuppen: Nachdem die Schuppenuntersuchungen und die Kulturversuche auch hier negativ ausgefallen waren, versuchte ich künstliche Übertragung frischer Schuppen auf die gesunde Haut der Patientin und anderer Personen. Aber sowohl die Einreibung der Schuppen als das



Haftenlassen derselben mittels sterilisiertem Glyzerin auf der vorher skarifizierten Haut blieb nach wochenlanger Beobachtung resultatlos.

Fall 6. Nagasaki, 20jähr. Mann aus Yamaguchi.

Bei der Untersuchung des Pat. in der Poliklinik des Prof. K. Dohi im Mai 1906 fand ich zufällig an der Außenfläche des rechten Oberarmes zwei etwa 2 *cm* im Durchmesser tragende kreisrunde Flecken mit einem Überzug kleienförmiger Schuppen. Subjektiv keine Beschwerden.

Pat. leidet ferner seit mehreren Jahren an Pleuropneumonie.

Der Anfang der Hautaffektion ist nicht bekannt.

Fall 7. Shirano, 50jähr Priester aus Aichi und wohnhaft in Tokio. Vater starb an Ikterus, Mutter an Apoplexie, drei Geschwister leben und sind gesund. Eine ältere Schwester, die mit dem Patienten bis zu ihrem Tode an Magenleiden im Alter von 45 Jahren in einem Hause zusammenwohnte, bekam angeblich in ihrem 30. Lebensjahre eine ähnliche Hautaffektion auf der Haut des Bauches. Unser Patient selbst war damals 25 Jahre alt, blieb außer seinem chronischen Magenkatarrh ganz gesund und bekam die jetzige Hautkrankheit erst in seinem 35. Lebensjahre, u. zw. zuerst an der linken Ileokoekealgegend in Form eines kreisrunden, pfenniggroßen, mit kleienförmigen Schuppen bedeckten Fleckes. Eine Reihe ähnlicher Flecken entwickelte sich dann sehr langsam in der Schultergegend, an den Oberschenkeln, den Oberarmen und zuletzt an dem linken Unterschenkel (siehe Taf. III).

Status praes. am 28. Juni 1906 (Poliklinik des Prof. K. Dohi): Ein kräftiges Individuum, innere Organe und Sinnesorgane vollkommen normal.

Die Hautveränderungen, die uns interessieren, zeigen sich hauptsächlich auf dem Rumpfe, besonders zahlreich am Unterleibe und in der Lendengegend, ferner an den Oberarmen und Oberschenkeln, fast stets symmetrisch, außer 2 Flecken am linken Unterschenkel. Die Affektion besteht aus desquamierenden grauen Flecken von typisch nummulärer Form und verschiedener Größe (1 bis 16 *cm* im Durchmesser), manchmal mit einander verschmolzen und dann mit polyzyklischen Rändern versehen. Neben dieser chronischen Affektion besteht — angeblich seit 3 Tagen — ein akutes papulovesikulöses Ekzem an der Beugefläche der Extremitäten.

Pilzuntersuchung negativ.

Fall 8. Agatsuma, 25jähr. Kaufmann aus Miyagi. In der Familie keine Dermatose nachweisbar. Patient bekam vor mehreren Jahren an der oberen Partie des Rumpfes einen runden Fleck, welchem sich mit der Zeit noch mehrere anschlossen. Seit Jahren hat Pat. die Gewohnheit, jeden Tag ein warmes Vollbad zu nehmen.

Pat. besuchte am 7. Juli 1908 meine Hautabteilung in der mediz. Hochschule in Sendai: Ein kräftiges, kerngesundes Individuum. An der Bauchhaut mehrere pfennig- bis markstückgroße, leicht ab-



schuppende, lichtbraune, kreisrunde Scheiben, die teilweise durch Konfluenz beinaheKindeshandtellergröße mit polyzyklischen Rändern erreichen. Jucken fehlt.

Kulturversuche mit Schuppen resultatlos.

Fall 9. Kozuchi, 29jähr. Bäuerin aus Iwate. Vater starb an einer chronischen Krankheit der Respirationsorgane, Mutter an Apoplexie im 71. Lebensjahre. Von 4 Geschwistern starb eine ältere Schwester an Wochenbettfieber, die übrigen leben und sind gesund. Patientin, im 18. Lebensjahre verheiratet, hat Kinder geboreu, von welchen das letzte im 5. Monate an Gehirnleiden starb.

Vor 5 Jahren Fissura ani, die operiert wurde, vor 4 Jahren Pleuritis sinistra und schließlich Phthisis pulmonum duplex. Beginn der gegenwärtigeu Hautaffektion ist unklar.

Status praesens am 5. Juli 1910: Schwach entwickelte, abgemagerte und schlecht genährte Frau. Ihre Hauterkrankung betrifft die Streck- und Beugeseiten des Oberarmes und den Thorax, u. zw. hier vorne von der Subklavikulargegend bis zum Schambein und hinten von der Schultergegend bis zum Kreuzbein reichend. Zahlreiche, scharf begrenzte, linsen- bis flachhandgroße, bei Konfluenz polyzyklische Ränder zeigende, sonst fast kreisrunde Effloreszenzen, deren Oberfläche hellbraun aussieht und mit festhaftenden Schuppen bedekt ist. (Fig. 1 u. 2.)

Auch hier negatives Resultat bei der Untersuchung nach Pilzen.

Fall 10. Kudo, 31jähr. Bäuerin aus Miyagi. Patientin stammt aus gesunder Familie. Verheiratet im 19. Lebensjahre, bisher nie gravid gewesen. Endometritis seit einigen Jahren.

Ihre jetzige Hautkrankheit datiert seit 3 Jahren. Zuerst bemerkte die Pat. eine etwa markstückgroße, braune, kreisrunde Scheibe an der seitlichen Partie des Unterleibes, die dann langsam an Zahl und Ausdehnung zunahm. Gewisse Exazerbation zur Sommerzeit bemerkbar.

Status praesens am 20. November 1910: Kräftige Frau. Uterusleiden seit einigen Jahren, sonst gesund. Neigung zum leichten Schwitzen.

Am Rücken und Bauch, weniger an der Brust und dem Oberarme außerordentlich zahlreiche, leicht schuppende, kreisrunde Flecken von verschiedener Größe. Ein konfluierender Herd beträgt z. B. 28 *cm* im Durchmesser, vom rechten Rande des Brustbeines über die Mamma- und Seitengegend hinüber nach hinten gegen die Wirbelsäule reichend.

Kein subjektives Symptom.



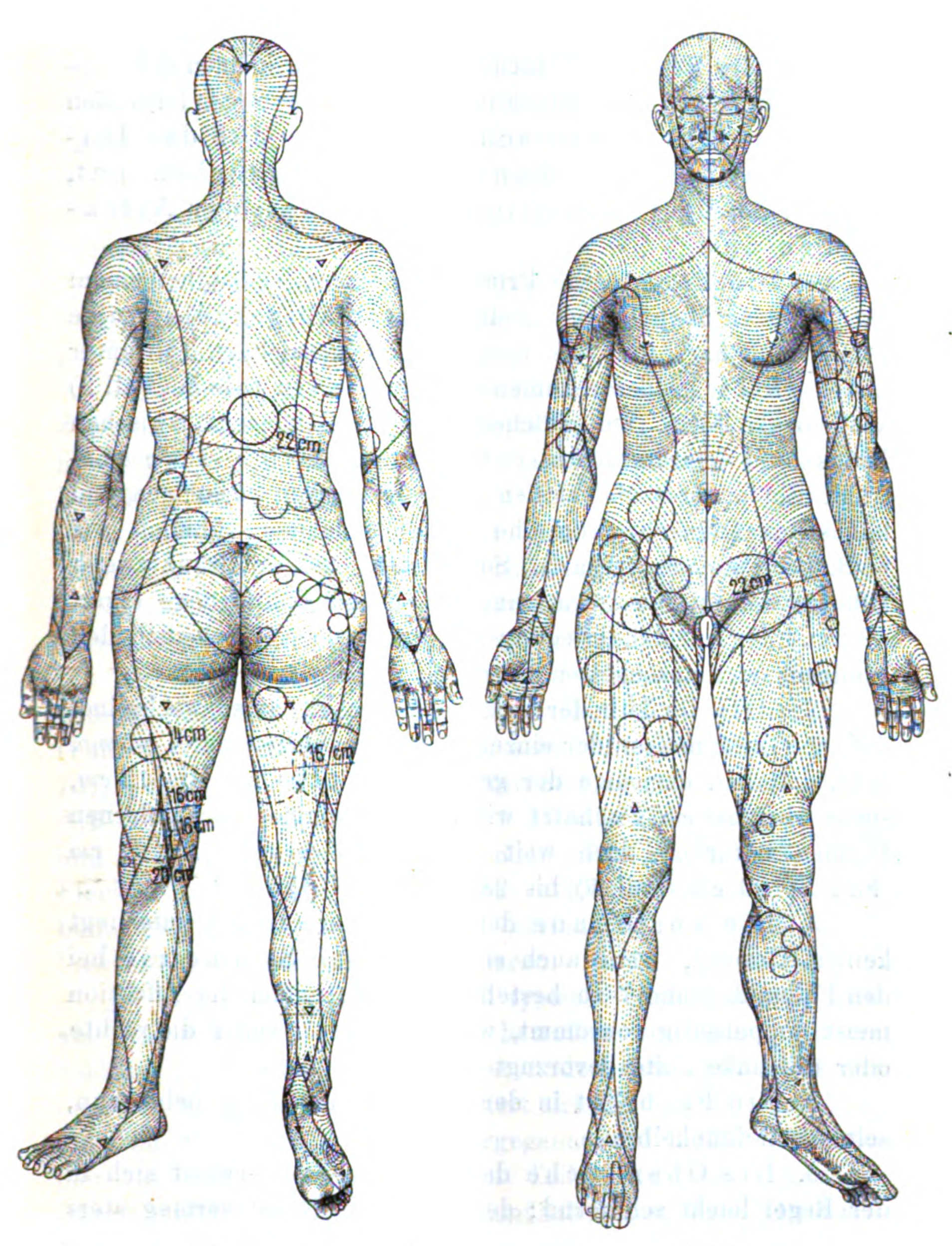


Fig. 1.

Fig. 2.

Symptomatologie.

Aus der Krankengeschichte unserer Fälle können wir eine Reihe von Symptomen objektiven Charakters folgendermaßen ableiten, welche so typisch erscheinen, daß das Initialelement, wenn man es einmal gesehen hat, keinen Zweifel über die Besonderheit der Affektion zuläßt.

1. Die Form. Die Primäreffloreszenz, selbst bei einem Durchmesser über 10 *cm*, stellt regelmäßig kreisrunde Scheiben dar, wie mit einem Zirkel gezeichnet. Mitunter finden wir bei größerer Dimension der Flecken (wie bei Fall 3) auch ovale Form, bei welcher aber die Differenz zwischen Längs- und Querdurchmesser nicht mehr als 0·5—1·0 *cm* beträgt. Ein anderes Mal stoßen mehrere Flecken zusammen und können mannigfache klinische Bilder annehmen, ähnlich wie z. B. bei Psoriasis vulgaris. So entsteht bei Konfluenz zweier Effloreszenzen eine etwa sanduhr- oder biskuitförmige Figur, während die Aneinanderlegung von drei oder vier Scheiben den Eindruck von Rosenketten oder dgl. macht.

2. Die Größe der einzelnen Flecken ist so wechselnd, daß der Durchmesser der einzelnen Effloreszenzen nur 4—5 *mm* mißt, während derjenige der größeren Scheiben auf 10—12 *cm*, sogar über 20 *cm* geschätzt wird. Bei zusammengeschmolzenen Formen natürlich noch weit größer [16 *cm* (Fall 2), 22 *cm* (Fall 5), 26 *cm* (Fall 5) bis 28 *cm* (Fall 10)].

3. Die Verteilung der Einzeleffloreszenzen unterliegt keinem Gesetze, wenn auch eine gewisse Symmetrie bei den Fällen 2, 3 und 7 zu bestehen scheint, indem die Affektion meist doppelseitig vorkommt, wobei jedoch entweder die rechte oder die linke Seite bevorzugt zu werden pflegt.

4. Die Farbe ist in der Mehrzahl der Fälle lichtbraun, seltener tiefdunkelbraun.

5. Die Oberfläche der Effloreszenzen erweist sich in der Regel leicht schilfernd; der kratzende Nagel vermag stets kleienförmige Schuppen abzustreifen. Die diffus braune Verfärbung der Oberfläche rührt eben von den

dicht übereinander gelagerten, festhaftenden Schuppen her; dabei findet man die normale Hautfelderung sehr scharf ausgeprägt, wodurch eine derartig affizierte Stelle mit Ichthyosis nitida große Ähnlichkeit bekommt. Bei denjenigen Patienten, die öfters baden, werden die Schuppen abgewischt, die Oberfläche der Flecken sieht glatt und glänzend aus und ihre Begrenzung wird etwas verwischt, so daß man die Hautabnormität oft erst bei schiefer Beleuchtung wahrnehmen kann.

Gewöhnlich aber ist die Oberfläche der Effloreszenzen sehr scharf begrenzt uud liegt meist im Hautniveau oder erscheint minimal prominierend.

Die Schuppen bedecken die Oberfläche der Flecken vom Zentrum bis zur Peripherie gleichmäßig und erfahren niemals partielle Rückbildung im Zentrum oder von der Peripherie aus.

Entfernt man die Schuppen durch etwaiges Kratzen, so bleibt die Basis doch intakt. Solche Schuppen, welche durch kratzende Nägel schwer abstreifbar sind, bestehen aus äußerst zarten, fettigen, lichtbraunen Hornplättchen.

6. Die Zahl der gleichzeitig vorhandenen Flecken ist äußerst variabel [einige (Fall 1), 5 (Fall 2), 6 (Fall 8), 18 (Fall 3), 27 (Fall 6), 28 (Fall 5), sehr zahlreich (Fall 7, 8, 9, 10)]. Meist stehen sie isoliert, mitunter zusammenstoßend, so daß z. B. beim Fall 3 ein aus 3 Flecken bestehender Herd und zwei aus 2 Flecken bestehende, beim Fall 4 ein aus 4 Flecken bestehender und drei aus 2 Flecken bestehende und beim Fall 5 drei aus 3 Flecken bestehende und zwei aus 2 Flecken bestehende Herde resultieren.

7. Die Lokalisation ist typisch. Am häufigsten und am stärksten wird der Stamm betroffen und hier besonders Rücken, Lenden und Bauch. Hier findet sich gewöhnlich der primäre Herd. Demnächst lokalisiert sich die Affektion mit Vorliebe an der Brust- und Schultergegend und breitet sich von hier aus auf die nächstgelegenen Teile, wie Glutaealgegend, Oberschenkel und Oberarme (Innenfläche) aus. Beim gleichzeitigen Befallensein der Unterschenkel und Vorderarme (Fall 7) sind die Flecken hier spärlich und klein und treten zuletzt auf.

Die Haut des Kopfes, des Gesichtes, des Halses, der Hände und Füße blieb stets verschont.

8. Subjektive Symptome. In fast allen unseren Fällen fehlte jedes subjektive Symptom, höchstens ein geringes Jucken wie beim Fall 2. Der stärkere Juckreiz, über den Patientin vom Fall 3 klagte, schien mir mehr auf der allgemeinen Nervosität der Kranken, als auf der eigentlichen Hautaffektion zu beruhen.

9. Der Verlauf der Affektion ist ein außerordentlich chronischer und zwar betrug ihre Dauer bis zur Zeit unserer Untersuchung wenigstens einige Jahre. Bei einem Falle (4) trat der erste Fleck vor 23 Jahren auf, bei anderen Fällen konnten die Patienten den Beginn der Affektion nicht sicher angeben. Andererseits breitet sich die Eruption aber auch in ziemlich akuten Schüben aus; so z. B. beim Fall 5 zeigten die Zahl und Größe der Eruption fast dreifache Zunahme innerhalb 17 Tagen. Ob die Ursache dieser akuten Schübe in dem damals vorhandenen kontinuierlichen Fieber oder im Nachtschweiß, resp. in der mangelhaften Hautpflege der Patientin zu suchen ist, kann schwer entschieden werden.

Die Exazerbation und Remission im Verlaufe der Affektion, die oft von mir konstatiert werden konnte, war von der Jahreszeit abhängig, so daß die erstere in die Sommermonate, die letztere dagegen in den Winter fiel (wie Fall 2 und 10); doch läßt sich auch ein umgekehrtes Verhältnis konstatieren (Fall 4). Die Exazerbation zur Winterszeit, wo die Wäsche seltener gewechselt wird oder wo man weniger häufig zu baden pflegt, ist begreiflich, während dieselbe im Sommer teilweise durch vermehrtes Schwitzen erklärt werden kann. Dieser letztere Umstand mag wohl mit dem häufigen Vorkommen unserer Hautaffektion bei Phthisikern in Zusammenhang gebracht werden, wie bei Pityriasis versicolor (Fall 5, 6, 8).

Histologische und bakteriologische Untersuchung.

Die histologische Untersuchung der Flecken ergab keine bemerkenswerte Veränderungen im Hautgewebe außer Verdickung der Hornschicht mit leichter Parakera-



tose. Von entzündlicher Infiltration in der Kutis war kaum etwas nachzuweisen.

Weder in den Epidermisschuppen der Flecken (bei allen Fällen), noch in dem Hautgewebe überhaupt (bei Fall 4 und 9) konnten wir irgendwelche Fadenpilze oder sonstige Parasiten nachweisen, die mit der Hautaffektion in Zusammenhang stehen konnten.

Auch alle Kultur- und Übertragungsversuche fielen negativ aus. (Näheres steht in der einzelnen Krankengeschichte selbst.)

Diagnose.

Kommen wir nun zur Epikrise unserer Fälle, so erscheint es uns wohl schon aus dem oben gesagten gerechtfertigt, diese kreisrunde Pityriasisform als eine neue Dermatose aufzufassen.

Für die Differentialdiagnose kommt vor allem in Betracht:

1. Pityriasis versicolor. Gewisse klinische Merkmale beider Affektionen ähneln sich sehr: So die Form und Farbe der Effloreszenzen (hell- bis dunkelbraune, runde Flecken, peripheres Wachstum), ihr Sitz auf dem Rumpfe, die kleienförmige Abschuppung und deren Entfernbarkeit mit kratzenden Nägeln, das Fehlen subjektiver Symptome oder Vorhandensein von leisem Jucken etc. Aber die klinischen Bilder unserer Dermatose sind doch so typisch und wer einmal diese Hautaffektion gesehen hat, der wird dieselbe nie mit Pityriasis versicolor verwechseln. Im folgenden stellen wir die hauptsächlichsten Unterscheidungsmerkmale beider Affektionen zusammen:

Unsere Dermatose:	Pityriasis versicolor:
Die Größe der geometrisch runden Effloreszenzen schwankt zwischen 4 *mm* und 20 *cm* im Durchmesser.	Meist gleichmäßig linsen- bis hellergroße Effloreszenzen.



Meist in geringer Anzahl und isoliert vorhanden, selten konfluiert, dann gleichmäßig zyklische Ränder zeigend.	Sehr zahlreich und Neigung zur Gruppierung und zum Einschmelzen einzelner Effloreszenzen mit nach außen konvexen Linien.
Partielle Rückbildung im Zentrum oder an der Peripherie niemals beobachtet.	Abheilung im Zentrum und Ringbildung oft beobachtet.
Kein Erreger in Schuppen wie im Hautgewebe nachgewiesen. Kultur- und Übertragungsversuche nicht gelungen.	Microsporon furfur als Erreger stets in Schuppen sehr leicht nachweisbar. Seine Reinzüchtung und experimentelle Übertragung sicher gelungen.

2. Erythrasma, mit welchem unsere kreisrunde Schuppenkrankheit ebenfalls eine große Ähnlichkeit aufweist.

Unsere Dermatose:	Erythrasma:
Die Farbe zeigt mattgrauen Ton.	Stets mit gelbrötlichem Ton.
Die Form der Einzeleffloreszenz stets zirkelrund.	Kann rundlich sein, aber nicht regelmäßig kreisrund.
Die Lokalisation hauptsächlich am Thorax.	Dort, wo zwei Hauptflächen ständig aneinander reiben.
Erreger nicht nachgewiesen.	Microsporon minutissimum nicht schwer nachweisbar.

3. Pityriasis rosea Gibert. Rundlich-ovale oder unregelmäßig geformte, verschieden große Scheiben mit zackigen Rändern von rosaroter und nur in sehr chronischen Fällen graubrauner Farbe. Zentrale Rückbildung bei peripherer Ausbreitung. Starke Abschuppung. Akute Eruption. Jucken stets vorhanden und meist intensiv.

4. Mit Eczema seborrhoicum kaum zu verwechseln: Andere Lokalisation, unregelmäßige Form, Neigung zum Nässen, zentrale Resorption mit peripherem Fortschreiten, mehr oder weniger intensiver Juckreiz etc.



5. Tinea imbricata, welche in Japan außer der Suedinsel Formosa noch niemals sicher nachgewiesen ist, besteht aus zahlreichen, verschieden großen, graubraunen, runden Scheiben, deren Oberfläche mit mächtigen, blätterigen, dachziegelartig übereinander gelagerten Schuppen bedeckt ist. In den Schuppen ist der charakteristische Fadenpilz sehr leicht nachweisbar.

6. Psoriasis vulgaris. Durch die hellrote Farbe der Basis der Einzeleffloreszenzen und ihre trockene, silberglänzende Schuppen leicht von unserer Hautaffektion unterscheidbar.

7. Naevus pigmentosus zeigt einen ähnlichen Farbenton, aber keine Schuppenbildung und ist von ganz unregelmäßiger Form.

8. Antipyrinexanthem. Nach Ablauf des Erythems bleiben oft runde Pigmentflecken zurück, die zuweilen Monate und Jahre lang bestehen können und große Ähnlichkeit mit unserer Hautaffektion zeigen. Es fehlt aber auf einem solchen alten Antipyrinfleck jede Schuppenbildung; ferner kann man durch innerlichen oder auch äußerlichen Gebrauch von Antipyrin bei dem betreffenden Patienten Rötung, resp. Blasenbildung auf dem alten Pigmentfleck wieder hervorrufen, wenn es sich wirklich um Antipyrinexanthem und nicht um unsere Dermatose handelt.

Ätiologie und Pathogenese.

Auf Grund unserer Beobachtungen sei folgendes noch bemerkt: Bezüglich des Geschlechtes überwiegen bei unseren Fällen die weiblichen Personen vor den männlichen im Verhältnis von 7 zu 3.

Das Alter variiert zwischen 20 und 50 Jahren. Bei den Patienten vom Fall **2, 3, 4, 7, 8** und **10** ist die Affektion im Alter von 30, 34, 14, 35, 20 und 29 Jahren entstanden, während bei den übrigen Fällen der Beginn der Affektion unklar ist. Im allgemeinen dürfte man sagen, daß unsere Hautaffektion das mittlere Lebensalter, bes. die dreißiger Jahre bevorzugt,



wenn auch alte und jugendliche Personen nicht verschont bleiben.

Die Jahreszeit, in der die Affektion begann, betraf bei Fall 2 und 3 Mai und Februar.

Unsere Kranke stammen sowohl aus dem Sueden (Yamaguchi, Wakayama), wie dem mittleren (Tokio, Kanagawa Saitama, Aichi) und nördlichen Teile (Miyagi, Iwate, Fukushima) der Hauptinsel Japans her.

Der Beruf scheint keinen Einfluß auf die Krankheit zu üben, obgleich unsere Patienten meist Leute sind, welche Sitzarbeiten verrichten, außer zwei Bäuerinnen.

Einige klinische Tatsachen scheinen für die Übertragbarkeit unserer Krankheit von Person zu Person zu sprechen. Bei einem Patienten trat unsere Hautaffektion nach mehrjährigem Zusammenleben mit seiner an derselben Hautaffektion leidenden älteren Schwester auf (Fall 7); ein anderer Patient bekam dieselbe mehrere Jahre nach dem Tode seines Vaters, der eine ähnliche Hautaffektion hatte (Fall 3).

An eine Vererbung der Krankheit würde man in diesen Fällen wohl nicht denken.

Komplikation mit allgemeinen Krankheiten: Phthisis pulmonum et Pleuritis bei zwei Fällen, Pleuropneumonie, chronische Dysenterie, Endometritis etc. bei je einem Falle. Von Hautkrankheiten kam das Ekzem in zwei Fällen kombiniert vor.

Es scheint somit der Ausbruch unserer Hautaffektion nicht in direktem Zusammenhang mit anderen Erkrankungen zu stehen.

Was endlich die Pathogenese unserer Hautaffektion anbelangt, so liegt die Annahme nahe, daß es sich hier um eine parasitäre Hautkrankheit handelt, und zwar von pflanzlicher Natur. Als Stütze dieser Annahme dürfte man folgende Punkte heranziehen:

1. Bildung kreisrunder Scheiben, ihr peripheres Wachstum und ihr Zusammenfließen zu größeren Plaques mit polyziklischen Rändern;



2. ihre Analogie außer der Form auch in Farbe, Schuppenbildung, Lokalisation etc. mit anderen mykotischen Dermatosen, spez. mit Pityriasis versicolor;

3. ganz unregelmäßige Verteilung der Effloreszenzen;

4. die Hautaffektion wird zuweilen von Jucken begleitet;

5. es liegen einige klinische Beobachtungen vor, welche die Annahme der Übertragung nahelegen;

6. die Affektion erzeugt nur leichte Veränderungen in der Hornschicht, aber keine merkliche entzündliche Erscheinungen in der Tiefe der Haut.

Gegen die parasitäre Theorie sprechen aber die Tatsachen:

1. daß wir bis jetzt weder in den Schuppen noch in Schnittpräparaten irgendwelche Krankheitserreger finden konnten;

2. daß auch alle Kultur- und Inokulationsversuche negativ ausfielen.

Doch kann der negative Pilzbefund vielleicht in einem Mangel der Technik liegen. Der Mißerfolg künstlicher Übertragung und die minimale Gefahr direkter Ansteckung mag auch dadurch erklärt werden, daß der Krankheitserreger eine besondere Disposition für seine Vegetation verlangt.

Während Pityriasis versicolor auch in Japan häufig angetroffen wird, gehört unsere in Rede stehende Hautaffektion hier zu einer der sehr seltenen Hautkrankheiten. Gab es doch nur 10 Fälle unter mehr als 20.000 Hautkranken, die ich in der dermatologischen Universitätsklinik zu Tokio und in der Hautabteilung der medizinischen Hochschule in Sendai zu untersuchen Gelegenheit hatte. Dazu kommen noch 10 Fälle aus der Universitätsklinik zu Kyoto (Matsuura) und 5 Fälle aus Yamanashi (Komorita) und 4 weitere Fälle[1]) aus Dohis Klinik (Nakano und Watanabe) in den letzten zwei Jahren 1910—11.

[1]) Diese waren: 1. 33jähr. Mann mit phagädenischem Schanker, 2. 56jähr. Mann mit Lepra maculosa, 3. 30jähr. Frau mit Pleuritis und Uterustumor und 4. 27jähr. Frau mit Peritonitis tuberculosa. Bei den beiden Männern waren die Plaques spärlich (2 und 6), während beide Frauen sehr zahlreiche, teilweise konfluierte Flecken am Thorax aufwiesen.

Meinem früheren Chef, Herrn Prof. Dr. K. Dohi, spreche ich hier meinen aufrichtigsten Dank aus für die Überlassung des Materials und für die Anregung zu dieser Arbeit. Ebenso bin ich Herren Prof. Dr. Irisawa und Prof. Dr. Aoyama vielen Dank schuldig.

Literatur.

Toyama, T. Über eine schuppende, pigmentierte, kreisrunde Hautaffektion. Japanische Zeitschrift für Dermatologie und Urologie. Vol. 6. Fasc. 2. 1906.

Matsuura, U. Über kreisrunde Pityriasis. Japanische Zeitschrift f. Dermat. u. Urol. Vol. 6. Fasc. 3—4. 1906.

Komorita, N. Beiträge zur Pityriasis rotundum. Japanische Zeitschrift f. Dermat. u. Urol. Vol. 7. Fasc. 1. 1907.

Watanabe, S. Sitzungsberichte der dermatolog. Gesellschaft zu Tokio im Juni 1911.

Nakano, H. Ibidem.

Die Erklärung der Abbildung auf Taf. III ist dem Texte zu entnehmen.



Aus der serologischen Abteilung der Poliklinik für Hautkrankheiten von Prof. Dr. Max Joseph und Dr. Conrad Siebert, Berlin.

Über die Brauchbarkeit von Rinderherzextrakten mit Cholesterinzusatz bei der Wassermannschen Reaktion.

Von

Rudolf Bottler.

Bei der Wassermannschen Reaktion spielte von Anfang an die Frage, welche Extrakte die wirksamsten Antigene bildeten, eine große Rolle. Seit Wassermanns Entdeckung sind bis auf den heutigen Tag die verschiedensten Extraktarten angegeben worden, ohne eine Einigung in dieser Sache herbeiführen zu können. Vor allem erregte von jeher die Frage einen lebhaften Streit, ob Extrakte aus luetischem Material oder aus normalen Organen hergestellt, die wirksamsten seien. Die wäßrigen Extrakte aus luetischem Material, wie sie Wassermann ursprünglich vorgeschrieben hatte, wurden wegen Inkonstanz und wegen ihrer schlechten Haltbarkeit bald durch alkoholische ersetzt. Weiterhin wurden jetzt auf Grund der Forschungen von Wassermann, Levaditi, Landsteiner, Michaelis u. a. erfolgreiche Versuche unternommen, Extrakte aus normalen Organen, besonders aus Tierherzen zu gewinnen. Wäßrige Extrakte dieser Organe gaben wenig zuverlässige Resultate, während alkoholische ganz brauchbar, aber denen aus luetischen Organen doch nicht ganz ebenbürtig waren. Die alkoholischen Normalextrakte wurden daher von einer Anzahl von Autoren abgelehnt und höchstens als ein Notbehelf anerkannt.

Erst in allerneuester Zeit haben die Untersuchungen Thomsens, die von Lange[1]) bestätigt und erweitert wurden, den Beweis erbracht, daß die frühere Ansicht eine irrige war.

[1]) Archiv f. Dermat. u. Syphilis Bd. III. p. 288.

Thomsen wies nach, daß man die besten Resultate, die denen mit luetischem Extrakte zum mindesten vollständig gleichwertig waren, mit Normalherzextrakten erhielt, wenn man höhere Extrakdosen einführte, als sie eigentlich nach dem sogenannten Eigenhemmungsphänomen zulässig waren. Diese hohen Extraktdosen geben, trotzdem sie in der doppelten Versuchsdosis Eigenhemmung zeigen, dennoch richtige Resultate, wenn diese Eigenhemmung des Extraktes einfach durch einen entsprechenden Komplementüberschuß kompensiert wird.

Lange stellte dann weiter fest, daß diese Komplementtitrierung praktisch überflüssig ist, und daß man bei Verwendung von Meerschweinchenserum (1 : 10) und Normalherzextrakt in der konstanten Dosis von 0·2 ungeachtet auch einer eventuellen geringen Eigenhemmung in der wirklichen Gebrauchsdosis immer sichere Resultate erhält. Auch in unserem Laboratorium konnten wir diese Tatsache bei der Untersuchung von über 1000 Seren bestätigen. Dieser prinzipielle Unterschied gegenüber der früheren Methode, bei der die höchstzulässige Antigendose die halbe unterhemmende Dose war, gibt uns einen Extrakt an die Hand, der praktisch als konstant zu betrachten ist, und der den Extrakten aus luetischem Material mindestens gleichkommt.

H. Sachs[1]) hat schon vor geraumer Zeit den Versuch gemacht, Normalextrakte durch Zusatz von Cholesterin zu verbessern, d. h. noch wirksamer zu machen. Er zeigte einerseits, daß durch den von ihm vorgeschlagenen Cholesterinzusatz Extrakte aus normalen Rinderherzen eine noch bessere Wirksamkeit entfalteten und andererseits, daß dieser Cholesterinextrakt die Möglichkeit gewährt, beliebige Mengen eines äußerst wirksamen Extraktes von immer konstanter Zusammensetzung herzustellen, wodurch sich vielleicht viele Differenzen in den Untersuchungsergebnissen bei verschiedenen Untersuchern, die ja von den Praktikern so oft gerügt werden, vermeiden lassen. Untersuchungen mit Sachsens neuem Antigen sind auch von James Mc. Intosh und Fildes[2]) angestellt worden und führten zu höchst befriedigenden Resultaten.

In unserem Laboratorium haben wir nun eine große Anzahl von Seren mit Rinderherzextrakt + Cholesterin neben der bei uns sonst üblichen Methode mit reinem Rinderherzextrakt untersucht. Der Rinderherzextrakt wurde im Verhältnis von 1 Teil Rinderherz und 9 Teile absolutem Alkohol hergestellt. Das geschabte Rinderherz wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur digeriert und dann abfiltriert. Für die Cholesterinversuche wurde zu diesem Rinderherzextrakt Cholesterin im Verhältnis von 1 : 2000 zugefügt.

Neben der gewöhnlichen Wassermannschen Methode kamen die Sternsche und die Wechselmannsche Modifikation als Ergänzungsreaktionen zur Anwendung. Außerdem wurde neuerdings bei den meisten Versuchen die Wassermannsche Reaktion auch noch mit aktiven Seren angestellt, eine früher stark angefeindete, neuerdings aber empfohlene Methode. Derartige Ergänzungsreaktionen halten wir für unerläßlich, da sie uns in zweifelhaften Fällen wichtige Aufschlüsse gegeben haben. Wir behalten uns noch vor, über unsere weit-

[1]) Berl. Klin. Wochenschrift 1911. Nr. 46. p. 2066.
[2]) Zeitschr. für Chemotherapie Bd. I. p. 79.

gehenden Erfahrungen in bezug auf diese Ergänzungsreaktionen ausführlicheres zu publizieren.

Es wurden nun von uns im ganzen 1040 Sera mit Cholesterinextrakt untersucht. 139 Sera, die keine Luesanamnese hatten, reagierten vollständig konform negativ. 718 Sera waren mit der gewöhnlichen Wassermannschen Reaktion übereinstimmend positiv, wie auch die Intensität der Reaktion die gleiche war. 87 Syphilitiker-Sera waren übereinstimmend negativ. Bei 39 Fällen fanden sich nun gewisse Abweichungen. Zunächst hatten wir eine Gruppe von Seren, die nach der gewöhnlichen Reaktion schwach oder nur angedeutet positiv waren, die aber bei Cholesterinextrakt eine komplette Hemmung zeigten. Bei diesen Seren zeigte sich ohne Frage eine Überlegenheit der Cholesterinextrakte in bezug auf Intensität der Reaktion. Hervorzuheben ist, daß es sich bei 35 Patienten um ältere, latente Luesfälle, und nur bei 4 Fällen um Lues im Frühstadium handelte. Bei 52 Seren fanden wir aber einen ganz eklatanten Unterschied. Dieselben reagierten nach der gewöhnlichen Methode glatt negativ, während sie mit Cholesterinextrakt ausgesprochen positiv waren. 47 Fälle hatten eine sichere Luesanamnese. In 39 Fällen wurde die positive Reaktion auch durch die Ergänzungsreaktionen bestätigt, während in den restierenden 8 Fällen der Beweis für das Vorhandensein der Lues in der Anamnese gegeben war. Es bleiben nun noch 5 Fälle, bei denen weder die Ergänzungsreaktionen, noch die Anamnesen einen bestimmten Anhaltspunkt für eine vorhandene oder überstandene Lues boten. Es handelte sich bei diesen 5 Fällen 1. um einen Patienten mit Gonorrhoe, 2. um eine Patientin, bei deren Ehemann die Wassermannsche Reaktion positiv ausgefallen war, 3. um eine Frau mit Irido cyclitis, die 2 Aborte hatte, 4. um einen Fall von Stomatitis aphtosa, sowie 5. um einen Fall, bei dem Verdacht auf Tabes vorlag.

Bei Fall 2, 3 und 5 könnte man ev. den Verdacht haben, daß es sich um eine Lues handelte; die anderen Fälle boten überhaupt keine Anhaltspunkte. Es erhebt sich nun die Frage, ob diese Beobachtungen die Zuverlässigkeit der Reaktion beeinträchtigen. Wir müssen hervorheben, daß es natürlich sehr schwierig ist, sich hierüber endgültig zu äußern, da es ja bekannt ist, daß wir mit absoluter Sicherheit bei keinem Patienten, auch bei negativer Anamnese, Lues ausschließen können. Wir können uns aber trotzdem nicht der Vermutung entziehen, daß hier, ebenso wie vielleicht bei den andern 5 Fällen, bei denen wir auch mittels der Ergänzungsreaktionen keine Spur der Luesreagine nachweisen konnten, die Reaktion zu empfindlich gewesen ist, so daß wir vielleicht in diesen Fällen quantitativ so geringfüge Veränderungen in der Serumzusammensetzung



eruiert haben, die am Ende für Lues nicht mehr charakteristisch oder falls doch eine Lues überstanden war, für den Patienten ohne Bedeutung gewesen sind.

Wir glauben uns zu diesem Schlusse berechtigt, weil wir nach unseren ausgedehnten Erfahrungen der Überzeugung sind, daß wir mittelst der Ergebnisse der Ergänzungsreaktionen schon hart an der Grenze sind, an der die Reaktion noch ein Charakteristikum für Lues ist. Die Cholesterinreaktion scheint in einzelnen Fällen noch hierüber hinauszugehen.[1]) Fälle, in denen die Wassermannsche Reaktion oder die Ergänzungsreaktion allein positiv waren, bei negativer Cholesterinreaktion, haben wir nicht gefunden.

Ziehen wir nun die praktischen Konsequenzen aus diesen Untersuchungen, so finden wir zunächst, daß in den Fällen, die mit gewöhnlichem Extrakt zweifelhaft reagierten, durch Cholesterinextrakt die Diagnose gesichert wurde, was einen ganz beträchtlichen Vorteil bedeutet. Weiter sehen wir, daß bei 47 Fällen, die eine sichere Luesanemnese haben, aber nach der gewöhnlichen Wassermannschen Untersuchungsmethode negativ reagieren, sämtliche mit Cholesterin-Rinderherzextrakt positive Reaktion aufwiesen, was bei einer Untersuchungszahl von 1040 Seren eine beträchtliche Verfeinerung bedeuten würde.

Etwas gegen die Zuverlässigkeit der so ausgeführten Reaktionen sprechen allerdings 5 Fälle, über die wir aber schon gesprochen haben, bei denen einerseits Luesanamnese fehlte, andererseits die verfeinerten Ergänzungsreaktionen die Lues auch nicht bestätigten. Die Cholesterinextrakte geben also ohne Frage in einer großen Anzahl von Fällen ein feineres Resultat; es kommen jedoch auch Fälle vor, wo die Resultate vielleicht schon scharf an der Grenze der Zuverlässigkeit liegen. Bei sicherer Luesanamnese kann es für den Patienten nur von Vorteil sein, wenn wir von der positiven Cholesterinextraktreaktion Notiz nehmen und dieselbe eventuell unserem therapeutischen Handeln als Maßstab dienen lassen. Jedenfalls ist es für den Patienten ein beruhigendes Gefühl, wenn auch die feiner als die gewöhnlichen Untersuchungsmethoden arbeitenden Reaktionen negativ sind. Handelt es sich allerdings darum, allein

[1]) Wir haben aus diesen Gründen auch darauf verzichtet, die Ergänzungsreaktionen mit Cholesterinextrakten anzustellen, die höchstwahrscheinlich noch mehr positive Resultate gezeitigt haben.

aus der Cholesterinreaktion eine Diagnose auf Lues zu stellen, so wird doch die äußerste Vorsicht dabei am Platze sein. Wir stellen uns praktisch bei der Frage auf den Standpunkt, daß die Cholesterinextrakte einen bedeutenden Wert als Ergänzungsreaktion haben. Ob man in jedem Falle aber eine sichere Diagnose auf die Reaktion mit Cholesterin-Rinderherzextrakt allein aufbauen kann, wollen wir dahin gestellt lassen. Wir dürfen uns hier nicht ganz und gar auf das Reagenzglas verlassen, sondern müssen unter Berücksichtigung des durch die Positivität der Reaktion gegebenen Verdachtes auch die klinischen Momente in Betracht ziehen.

Zum Schlusse wollen wir noch, was ganz interessant ist, einen Blick auf die Anamnesen der luetischen Fälle werfen, die uns eine solche unterschiedliche Reaktion gezeigt haben (Rinderherzextrakt negativ, Cholesterin-Rinderherzextrakt positiv). Es handelt sich hier einmal um Fälle mit einer alten, latenten Lues, und zwar in 35 Fällen. Dann fiel weiter auf die Zahl der ganz frischen Fälle (7) mit Primäraffekt, bei denen die Reaktion positiv ausfiel. Sie tritt also früher auf, als bei den gewöhnlichen Rinderherzextrakten, was fraglos eine gewisse praktische Bedeutung hat. Bei Fällen mit manifester Sekundär- und Tertiärlues waren Differenzen nur in 4 Fällen zu verzeichnen. Wir wollen hier auch nochmals auf die schon oben angeführte Tatsache verweisen, daß die Sera, die nach Wassermann schwach positiv und mit Cholesterinextrakt stark positiv reagierten, in der weitaus größten Zahl (von 35 Fällen 31 Fälle) von älterem latenten Luetikern stammten.

Zusammenfassung.

Normale alkoholische Rinderherzextrakte mit Zusatz von Cholesterin geben bei der Wassermannschen Reaktion häufig feinere Resultate als Rinderherzextrakte allein. Wir haben allerdings den Verdacht, daß die Extrakte vielleicht hin und wieder etwas zu feine Ausschläge geben könnten und empfehlen daher ihre Anwendung nur neben den gewöhnlichen



Rinderherzextrakten, wobei sie unter Berücksichtigung der klinischen Verhältnisse eine äußerst wertvolle Ergänzungsreaktion bilden. Besonders wertvoll sind die Cholesterinextrakte bei beginnender und bei latenter Lues.

Aus der Kgl. dermat. Klinik zu Breslau (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Neisser).
(Serodiagnostische Abteilung Prof. Dr. Bruck.)

Über Immunisierungsversuche mit Spirochaeten-Reinkulturen.

Von

Dr. **H. Nakano** (Japan).

Die nachstehenden Mitteilungen sollen über Immunisierungsversuche mit den von mir gezüchteten Reinkulturen von Spirochaeta pallida berichten. (Mein Verfahren cfr. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 28.) Als Versuchstiere wurden Kaninchen und Meerschweinchen benutzt.

Als Ausgangsmaterial benutzte ich die 7. bis 10. Generation der Reinkultur eines vom Menschen gezüchteten Stammes. Zum Zwecke der Vorbehandlung stellte ich folgende Injektionsflüssigkeit her:

In ein steriles Reagenzglas werden 5—10 *ccm* einer sterilen 0·85proz. Kochsalzlösung gegeben und mit der Platinöse an der Glaswand oberhalb der Flüssigkeit die Reinkultur zerrieben, wobei man zu achten hat, daß das Mitverreiben von Nährbodenpartikeln möglichst vermieden wird. Diese Spirochaeta pallida-Aufschwemmung ist grauweißlich trübe, im Dunkelfeld sind in einem Gesichtsfelde viele Spirochaeten zu finden. Die Aufschwemmung wird dann 3—4 Stunden zentrifugiert (im Bodensatz massenhaft Spirochaeten), die überstehende Flüssigkeit entfernt und wieder mit Kochsalzlösung versetzt, worauf wieder zentrifugiert wird. Diese Prozedur wird 2—3 mal wiederholt. In dem so erhaltenen gewaschenen Bodensatz sind massenhaft Spirochaeten vorhanden.



40 Platinösen dieses Bodensatzes werden nun mit 5 *ccm* 0·85proz. Kochsalzlösung versetzt und 40—50 Minuten im Wasserbade bei 60° erhitzt.

Mit diesen abgetöteten Spirochaeten wurden nun in allmählich steigender Dosis Kaninchen injiziert. Ich machte die Injektionen intravenös und in Zwischenräumen von je 5 Tagen.

Von den 17 Kaninchen, die ich zu diesem Zwecke benutzte, starben 4 nach der ersten Injektion, 2 nach der zweiten, 3 nach der dritten, 6 nach der siebenten; nur bei zwei Kaninchen konnten 8 Injektionen gemacht werden.

Der Tod war in drei Fällen nach der 3. Injektion durch Anaphylaxie verursacht.

Bei den übrigen Todesfällen fand ich nur zweimal Staphylokokken in Milz und Herzblut, sonst erwiesen sich die Organe stets als steril. Spirochaeten waren nie nachweisbar, auch sonst keine makro- und mikroskopischen Befunde pathologischer Art.

Es wäre also denkbar, daß für diese Todesfälle eine Endotoxinwirkung von seiten der Spirochaeten in Betracht kommt. Weitere Versuche hierüber werden angestellt werden.

I. Agglutinationsversuche.

„Daß die Spirochaeta pallida sich wie andere Spirochaeten und Trypanosomen in hängenden Tropfen leicht zu Haufen zusammenballt, ist eine schon sehr frühzeitig beobachtete Tatsache (Levaditi). Als Beginn dieser Agglomeration sind nach der Ansicht von Herxheimer und Löser die von ihnen, sowie von Rille-Vockerodt, Nikolas, Jarpe und André beschriebenen V-, U- und Y-artigen Formen der Pallida zu betrachten, die sich dann später wiederum in radiärer Anordnung zusammenlegen (Doutrelepont). Derartige Spirochaetenhaufen sind, wie bekannt, durchaus nicht immer zu konstatieren, immerhin aber von den verschiedensten Autoren sowohl bei erworbener als bei hereditärer Syphilis und der Affensyphilis beobachtet worden (Hoffmann, Mulzer, Bondi-Simonelli, Levaditi, Brönnum-Ellermann, Babes-Panea, Metschnikoff-Roux).

Die Annahme, daß es sich bei dem beschriebenen Phänomen um die Wirkung spezifischer Agglutine handelt, hat noch wenig Stützen.

So fanden Hoffmann und von Prowazek, daß das Serum von älteren Luetikern eine Bewegungshemmung der Spirochaeten ausübt, eine Beobachtung, die Zabolotny bestätigt hat; dagegen konnten Mucha



und Landsteiner im Dunkelfeld keine Immobilisation und Agglutination der Spirochaeten durch Luesseren beobachten. — Ebenfalls negative Befunde erzielten Uhlenhuth und Mulzer, die Kaninchen, Ziegen und Affen mit reichlichem Spirochaetenmaterial intravenös vorbehandelten, aber nie Agglutininbildung erzeugen konnten.

Eine ausreichende Nachprüfung konnten diese Angaben infolge der Schwierigkeit, reichliches Spirochaetenmaterial als Testobjekt zu erhalten, bisher nicht erfahren. Wir möchten nur erwähnen, daß Hidaka an unserer Klinik Untersuchungen über eine etwaige agglutinierende oder lytische Wirkung von Luesseren auf Spir. Duttoni, die ja in großer Menge leicht zu erhalten ist, angestellt hat, von der Voraussetzung ausgehend, daß hier vielleicht eine Gruppenreaktion zu beobachten ist. Es finden sich jedoch keinerlei durchgreifende Unterschiede zwischen normalen oder Luesseren, obwohl es den Anschein hatte, daß Luesseren häufiger und stärker lytisch wirkten als normale. Ähnliche Untersuchungen haben neuerdings Uhlenhuth und Mulzer angestellt, die keine Agglutination von Hühnerspirilloseseren auf Spir. pall. konstatieren konnten. Die Frage also, ob eine spezifische Agglutination bei Syphilis vorkommt, steht noch offen. Nach Landsteiner und Mucha könnte selbst, wenn im Serum keine Agglutinine nachweisbar sind, eine lokale Agglutininbildung in syphilitischen Produkten vorkommen, während Levaditi mehr der Ansicht zuneigt, daß die Agglomeration der Spirochaeten auf unspezifische Weise erfolgt. Diese unspezifische Zusammenballung soll sich von echter Agglutination dadurch unterscheiden, daß die Spirochaetenhaufen sich mit Leichtigkeit wieder von selbst entwirren, was bei spezifisch agglutinierten Mikroorganismen in der Regel nicht vorkommt.“ (Siehe Neisser: Pathologie und Therapie der Syphilis, Bruck, pag. 205). Jul. Springer, Berlin 1911.

Am 5. Tage nach der 1. Injektion entnahm ich dem Kaninchen Nr. 44 3 *ccm* Blut und stellte mit dem Serum dieses Blutes in steigenden Verdünnungen Agglutinationsversuche mit dem oben beschriebenen gewaschenen Spirichaeta pallida-Material her. Als Kontrolle benutzte ich stets normales Kaninchenserum. In diesem Falle kam es jedoch, ebenso wie bei dem normalen Serum zu keiner Agglutination. Auch die Kaninchen Nr. 40, 45, 49, 50 und 56 zeigten, das Blut nach der 1. Injektion entnommen, keine positiven Resultate.

Das Serum 5 Tage nach der 2. Injektion geprüft, zeigte nur bei Kaninchen 50 und 56 bis zu 20facher Verdünnung agglutinierende Wirkung, bei den übrigen Tieren fiel die Prüfung wie bei normalen Kaninchen negativ aus.

Nach der 3. und 4. Injektion jedoch konnte bei den Kaninchen 45, 49, 50 und 56 bis zur 50fachen Verdün-



nung Agglutination festgestellt werden, während bei 80—100—200facher und noch größerer Verdünnung keine Agglutination mehr nachgewiesen wurden. Bei normalen Kaninchenseren wurde bei 10facher Verdünnung keine agglutinierende Wirkung festgestellt.

Nach der 5. und 6. Injektion konnte eine weitere Steigerung der Agglutinationswirkung nicht konstatiert werden. Nach der 7. Injektion prüfte ich das Serum in 50—60—70—80— etc.-facher Verdünnung. Bis zur 50fachen Verdünnung war das Resultat sicher positiv, bei 60facher zweifelhaft und bei 70facher und darüber negativ. Die Prüfung des Serums nach der 8. Injektion ergab keine besondere Steigerung der Agglutinationswirkung.

Nach der 5. Injektion magerten die Tiere allmählich ab, und nach der 8. Injektion wagte ich nicht, noch weitere Injektionen zu machen und tötete das Tier 5 Tage darauf, um auch die kurative und schützende Wirkung des Immunserums zu prüfen.

Die nebenstehende Tabelle A stellt die Resultate zusammen.

Wie man aus der Tabelle ersieht, gelingt es durch intravenöse Immunisierung von Kaninchen mit kultivierten Syphilis-Spirochaeten Agglutinine zu erzielen. Die agglutinierenden Substanzen treten aber langsam und in geringen Mengen auf.

Bei den Agglutinationsuntersuchungen ist die Schwierigkeit vorhanden, daß man das Testmaterial sehr sorgsam herstellen muß, da die feinsten Bröckelchen des Nährbodens zu Täuschungen führen können.

Die Untersuchung auf Agglutination von Spirochaeten soll makroskopisch und mikroskopisch im hängenden Tropfen im Dunkelfeld geschehen.

Die gewöhnliche Dunkelfelduntersuchung ist aber für die Untersuchung nicht geeignet, da bei der Präparatherstellung die Spirochaetenhaufen leicht auseinander gedrückt werden und daher nur vereinzelt vorkommen. Ich habe zu meinen Versuchen Hohlobjektträger verwandt, indem ich in den Hohlraum Flüssigkeit und in diese eine Platinöse des Spirochaetenmaterials tat, mit einem Deckglas wasserdicht deckte und in



Zimmertemperatur oder im Brutschrank stehen ließ, dann wurde das Präparat untersucht. Diese Methode ist praktisch sehr gut verwertbar.

Tabelle A.

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
					f a c h					
Nr. 44. Nach der I. Injektion .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ II. „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr. 45. Nach der I. Injektion .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ II. „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ III. „	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Nr. 56. Nach der I. Injektion .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ II. „	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ III. „	+	+	+	+	±	—	—	—	—	—
Nr. 49. Nach der I. Injektion	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ II. „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ III. „	+	+	+	+	≐	—	—	—	—	—
„ „ IV. „	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
„ „ V. „	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
„ „ VI. „	+	+	+	+	+	±	—	—	—	—
„ „ VII. „	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
„ „ VIII. „	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
Nr. 50. Nach der I. Injektion	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ II. „	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
„ „ III. „	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
„ „ IV. „	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
„ „ V. „	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
„ „ VI. „	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
„ „ VII. „	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
„ „ VIII. „	+	+	+	+	+	+	±	—	—	—
Nr. 40. Nach der I. Injektion .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Die Spirochaeten befinden sich bei der Agglutination in radiärer oder bündelförmiger Anordnung. Ständige genaue Vergleiche mit einer Kontrolle sind natürlich unbedingt notwendig.

Präzipitationsversuche.

5 Tage nach der Injektion stellte ich auch mit denselben Kaninchenseren, wie oben beschrieben, Präzipitationsversuche



an. Als Antigen benutzte ich sowohl Extrakt von Spirochaeten in physiologischer Kochsalzlösung (1 *ccm* 40 Platinösen; einige Tage stehen lassen, zentrifugieren) als auch die schon abzentrifugierte Flüssigkeit aus 12 Tage alten Pferdeserumwasserreinkulturen.

Als Kontrolle verwendete ich reinen unbeimpften wässerigen Pferdeserumnährboden-Extrakt.

Man bringt in ein kleines dünnes Reagenzglas das Kaninchen-Immunserum und dann das Antigen, indem man letzteres vorsichtig daraufschichtet. Nach einstündigem Verweilen bei 37° (Brutschrank) müßte man in positiven Fällen eine weiße getrübte Scheibe in der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten erwarten.

Die Versuche ergaben aber ein negatives Resultat. Unterschiede zwischen Spirochaeten-Immunseren und normalen Kaninchenseren konnten nicht nachgewiesen werden.

Bei den Versuchen, die durch Vorbehandlung mit Spirochaeten - Reinkulturen erzielten Kaninchenimmunseren mittelst der Komplementablenkungsreaktion zu prüfen, diente mir zunächst als Antigen wässeriger und alkoholischer Spiriochaeta pallida-Extrakt.

Mit dem wässerigen Spirochaeten-Extrakt wurden untersucht: 10 Kaninchenimmunsera und 20 normale Kaninchensera. Bei sämtlichen Seren verlief die Reaktion negativ.

Mit dem alkoholischen Spirochaeten-Extrakt wurden untersucht 10 Kaninchenimmunsera und 20 normale Kaninchensera. Hiebei reagierten sämtliche 10 Immunseren positiv, von den 20 normalen 5 positiv, 15 negativ.

Als weiteres Antigen wurde eine Spirochaeten-Reinkultur auf Pferdeserumwasser (1 Teil Serum 2 Teile 0·85% Kochsalz) verwendet. Die Spirochaeten brauchten in diesem flüssigen Nährboden über 8 Tage zur Entwicklung. Ich nahm eine 12 Tage alte Kultur. Diese Kultur wurde energisch zentrifugiert und die obenstehende klare Flüssigkeit als Testobjekt verwendet. Bei diesem Antigen ergaben die 10 Immunsera eine komplette Hemmung der Hämolyse, während dieselbe bei den 20 normalen Kaninchen-

sera ausblieb. Mit dem als Antigen-Kontrolle benutzten nicht mit Spirochaeten beimpften, sondern mit Mischbakterien infizierten Pferdeserum (Zubereitung wie oben beschrieben) trat die Hemmungserscheinung bei allen Immunsera und auch bei 7 von den 20 normalen Kaninchensera auf.

Der als weitere Kontrolle verwandte wässerige Pferdeserumextrakt ergab mit allen 10 Immunsera und 20 Normalseren ein negatives Resultat, während ein alkoholischer Pferdeserumnährboden bei 10 geprüften Immunsera und 17 von 20 Normalsera eine positive Reaktion auslöste und nur bei 3 Normalsera fiel die Reaktion negativ aus.

Die Resultate faßt folgende Tabelle zusammen:

Antigene	Kaninchen-Immunserum			Kaninchen-Normalsera		
	geprüft	+	0	geprüft	+	0
Wässeriger Spirochaetenextrakt . .	10	—	10	20	—	20
Alkoholischer Spirochaetenextrakt .	10	10	—	20	5	15
Spirochaeten-Reinkultur auf Pferdeserum	10	10	—	20	—	20
Verunreinigte Pferdeserumkultur . .	10	10	—	20	7	13
Wässeriger Extrakt aus halbstarrem Pferdeserum	10	—	10	20	—	20
Alkoholischer Extrakt aus halbstarrem Pferdeserum	10	10	—	20	17	3
Luetischer Organextrakt	10	10	—	56	14	42

Wie man sieht, ist es unmöglich, aus diesen Resultaten eine etwa spezifische Komplementbindungsreaktion mit Spirochaeten zu erkennen. Es gibt zwar alkoholischer Spirochaetenextrakt und Spirochaetenreinkultur als Antigen bei diesen Versuchen die verhältnismäßig am meisten spezifischen Resultate, wenn man aber die großen Fehlerquellen, die aus den Kontrollen ersichtlich sind und die Tatsache in Betracht zieht, daß Komplementbindungsreaktionen auch mit allen möglichen unspezifischen Antigenen erzielt werden können,

so kann man diesen Resultaten keine große Beweiskraft beimessen.

Trotzdem habe ich einige orientierende Versuche über die Reaktionsfähigkeit von menschlichen Luesseren mit Spirochaetenreinkultur und im Vergleich hierzu die Komplementbindungsreaktion dieser Seren mit hered.-luet. Extrakt nach der Wassermann - Neisser - Bruckschen Originalmethode angestellt.

	Nach der Orig.-Meth. W.-N.-B.		Mit Spiroch.-Reinkultur	
	+	0	+	0
20 Lues II Seren	17	3	18	2
2 Lues III Seren	2	—	2	—
7 Lues lat. II Seren	4	3	3	4

Über spirochaetolytische Antikörper.

Spirochaetenauflösende Substanzen sind bei Syphilis noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden. Die darauf gerichteten Untersuchungen von Neisser, Bruck und Hidaka haben zwar ergeben, daß Luesseren vielleicht eine mikroskopisch erkennbare gewisse Einwirkung auf Spirochaeta pallida haben können, daß aber sicher spirochaetenlösende und abtötende Substanzen in Luesseren weder in vivo noch in vitro zu konstatieren sind.

Ich untersuchte hierauf meine Immunsera nach der 1. bis 8. Injektion von Spirochaeta pallida-Reinkultur-Aufschwemmung. Die Untersuchungsmethode ist folgende (Pfeifferscher Versuch): Das Immunserum wird inaktiviert und 0·5 von diesem mit 5 Platinösen Spirochaeta pallida (Herstellung wie bei Agglutinationsversuchen) versetzt, dann in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens injiziert. Von 5 Minuten bis zu 7 Stunden nach der Injektion wurde die Bauchhöhlenflüssigkeit unter dem Dunkelfeld untersucht. Als Kontrolle benutzte ich Normal-Kaninchenseren.



Mit dem Serum der Kaninchen 49 und 50 waren die Resultate nach der 1. und 2. Injektion negativ. Bei dem nach der 3. Injektion des einen Kaninchen angestellten Versuch waren die Spirochaeten $^3/_4$ bis $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion stark gekrümmt, nach 3—5 Stunden dick, aber an einzelnen Stellen schon stark verdünnt, und nach 6 Stunden war die Spirochaetenform gar nicht mehr zu sehen. Derselbe Versuch mit dem Serum des Kaninchens 49 ergab folgendes: eine Stunde nach der Injektion gekrümmte, nach zwei Stunden verdünnte und nach drei Stunden gar keine Spirochaeten zu sehen. Bei den mit zahlreichen Kontrollseren, d. h. Normal-Kaninchenseren angestellten Versuchen waren die Spirochaeten 6 Stunden nach der Injektion unverändert und reichlich vorhanden.

Zu gleicher Zeit stellte ich auch Untersuchungen in vitro an, und zwar wurden 2·0 Normal-Meerschweinchenserum, 0·5 Immunserum, 5 Platinösen Spirochaeta pallida in ein Reagenzglas getan und das ganze in einem Wasserbade bei 37° gehalten. Eine Formveränderung oder Verschwinden der Spirochaeten konnte ich bei Untersuchung unter dem Dunkelfeld nach 5 Minuten bis 7 Stunden weder bei dieser Mischung noch beim normalen Kaninchenserum feststellen.

Seren von mit Spirochaeta pallida-Reinkulturen vorbehandelten Kaninchen (allerdings nur in hohen Dosen von 0·5) können also in der Bauchhöhle normaler Meerschweinchen eine auflösende Wirkung auf Spirochaeta pallida ausüben, während dies normale Kaninchenseren nicht tun. In vitro ist das spirochaetolytische Phänomen nicht zu konstatieren.

Eine Steigerung der bakteriolytischen Wirkung konnte auch nach der 4. bis 8. Injektion nicht konstatiert werden.

Es lag nach diesen Versuchen nahe, auch die etwaige Wirkung von menschlichen Luesseren im Pfeifferschen Versuch zu studieren. Die mit Lues II-, sowie mit Lues latens-Seren der Sekundär-Periode angestellten Versuche ergaben jedoch ein negatives Resultat, d. h. eine spirochaeten-

auflösende Wirkung dieser Seren in der Bauchhöhle des Meerschweinchens wurde **nicht beobachtet.**

Prüfung des Serums nach der 8. Injektion:

Nach der Injektion	0·5 Spir.	0·1 Spir.	0·05 Spir.	0·01 Spir.
10 Minuten .	+	+	+	+
20 Minuten .	+	+	+	+
30 Minuten .	+	+	+	+
1 Stunde . .	+ s. wenig dünn, dick	+	+	+
2 Stunden .	—	+ dünn, dick	+	+
3 Stunden .	—	+ „	+	+
4 Stunden .	—	+ dünn	+	+
4 Stunden .	—	+ „	+ dünn	+
6 Stunden .	—	+ „	+ „	+
7 Stunden .	—	+ „	+ „	+

Aktive Immunisierungsversuche.

(Über die bisherigen Versuche spez. Neissers und Brucks siehe Neisser: Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis, Julius Springer, Berlin 1911, p. 206—213.)

Ich stellte an 6 Kaninchen, welche 7 intravenöse Spirochaetenkultur-Injektionen bekommen hatten, Versuche an, ob diese Tiere etwa gegen eine Impfung mit Spirochaeta pallida immun geworden sind. Ich impfte zu diesem Zwecke die Hoden mit Kaninchenhodensyphilismaterial und beobachtete den Verlauf. 3—4 Wochen nach der Impfung bemerkte ich an zwei von diesen Kaninchen den Ausbruch eines Primäraffekts und konnte auch durch Dunkelfelduntersuchung des Punktats Spirochaeten feststellen. Bei den anderen 4 Kaninchen ist bis heute, 4 Wochen nach der Impfung, noch nichts Verdächtiges aufgetreten.

Als Kontrolle impfte ich 9 normale Kaninchen mit dem gleichen Material. Von diesen 9 sind zwei gestorben und von den übrigen 7 bekamen 3 Primäraffekte.

Ein sicherer Impfschutz läßt sich also durch Vorbehandlung von Kaninchen mit abgetöteten Spirochaeten-Reinkulturen **nicht erzielen.**

Es stimmen diese Versuche übrigens mit den Resultaten von Neisser und Bruck, Metschnikoff, Luca und Casagrandi u. a. überein.

Kraus und Spitzer gingen bekanntlich von der Idee aus, daß, obgleich aktive Immunisierung beim Affen das Entstehen von Primäraffekten nicht verhüten kann, doch möglicherweise eine aktive Immunisierung post infectionem die Allgemeininfektion verhüten könne.

Aber die Resultate beider Autoren waren nicht befriedigend und sie konnten bei Nachprüfung von Brandweiner und Kreibich nicht bestätigt werden.

Ich habe, von dieser Idee ausgehend, an drei lueskranken Menschen die etwaige therapeutische Wirkung von abgetöteter Spirochaeta pallida-Emulsion erprobt, und vor allem die Einwirkung der Vakzin-Injektion auf die in den luetischen Produkten vorhandenen Spirochaeten studiert. Die Emulsion stellte ich folgenderweise her:

Die 7. Generation einer Reinkultur (10 Platinösen) wurde mit 10 *ccm* Karbolkochsalzlösung (0·85% Kochsalzlösung mit 0·5% Karbolzusatz) im Achatmörser fein zerrieben, 8 Tage im Eisschrank aufbewahrt, auf Sterilität geprüft und dann dem Kranken subkutan injiziert.

1. Fall. F. G., 20 Jahre. Makulo-papulöses Syphilid und Ulcus durum. Im P. A. Spirochaeten reichlich vorhanden. Am 2./VII. 1912 injizierte ich am linken Oberarm 1·0 Vakzin, nach 3 Tagen deutliche Reaktion an der Injektionsstelle, am 4. Tage das makulöse Exanthem etwas abgeblaßt. Am 6./VII. Injektion von 1·5 Vakzin, am 7./VII. Spirochaeten noch vorhanden. Am 8./VII. abermalige Injektion von 2·0 Vakzin. Nach dreitägigem Verlaufe keine bemerkenswerte Besserung.

2. Fall. E. D., 43 Jahre, Ulcus durum, Roseola syphilitica, Angina spezifica. Am 2./VII. subkutane Injektion von 1·0 Vakzin, am 4./VII. Roseola etwas, aber nicht sehr deutlich abgeblaßt, Angine fast verschwunden. 5./VII. Roseola ziemlich abgeblaßt, Injektion von 1·5 Vakzin. Roseola keine deutliche Abblassung. 10./VII. 3·0 Vakzin. Kein Rückgang des Roseola und Primäraffekts, jedoch Angina ganz verschwunden. 12./VII. bei Dunkelfelduntersuchung Spirochaeten noch vorhanden.

3. Fall. L. S., 28 Jahre. Primäraffekt am Sulcus coronarius. 1./VII. subkutane Injektion von 1·0 Vakzin, 3 Tage später Spirochaetenbefund positiv, 1·5 Vakzin. 5./VII. 2·0 Vakzin, 8./VII. Spirochaete noch vorhanden.



Es läßt sich also ein Einfluß der Behandlung mit Spirochaetenvakzin weder auf die klinischen Erscheinungen noch auf den Spirochaetengehalt der Produkte erkennen.

Passive Immunisierungsversuche.

Metschnikoff hat von einem wirksamen Serum von Affen, welche nach Abheilung des Primäraffektes längere Zeit mit großen Dosen Syphilisblut subkutan injiziert worden waren, berichtet; auch über ein aus vorbehandeltem Affenserum hergestelltes Trockenpulver, welches bald nach der Inokulation auf die inokulierte Partie aufgepudert, das Abheilen des P. A. bewirkt, berichtete er.

Finger und Landsteiner hatten bei diesen Versuchen keine Erfolge gesehen.

Risso und Cippolina hatten günstige Resultate mit Hunden, Eseln und Ziegen, welche mit menschlichem Syphilisblut behandelt worden waren, erhalten.

Truffi konnte aber bei aktiven und passiven Immunisierungsversuchen bei Kaninchen keinerlei Resultate erzielen.

Neisser behandelte Affen auf die verschiedenste Weise vor, konnte aber eine Schutz- oder Heilwirkung der erzielten Seren nie erkennen.

Schutzversuche.

Kaninchen werden mit Kaninchenspirochaeten-Immunserum in Dosen von 2—10 *cm* mehrfach intravenös injiziert und am Hoden inokuliert. Drei Wochen später entwickeln sich Primäraffekte mit zahlreichen Spir. pallida. Ein Schutz ist also durch die durch Vorbehandlung mit Spirochaeten-Reinkulturen erzielten Seren nicht zu erzielen.

Heilversuche.

Kaninchen Nr. 52. 28./IX. Impfung des Hodens; 21./X. beiderseits fast zeigefingerspitzgroße Primäraffekte, welche im Dunkelfeld Spirochaeta pallida aufweisen. Am selben Tage Injektion von 2·0 aktiviertes Immunserum intravenös. Primäraffektpunktat in den nächsten Tagen noch



Spirochaeten enthaltend. Am 22./X. 6·0 Immunserum intravenös, 24./X. Spirochaetenbefund positiv. 25./X. 13·0 Immunserum intravenös. Eine Entwicklungshemmung des Primäraffekts ist nicht zu konstatieren.

Kaninchen Nr. 53. 20 Tage nach der Impfung daumenspitzgroße Primäraffekte, Spirochaetenbefund positiv. Injektion von 2·0 Immunserum intravenös. 21./X. Infiltration des Primäraffekts mindert ab, jedoch Spirochaeten vorhanden. Am selben Tage Injektion von 3·0 Immunserum, 22./X. 5·0 Immunserum, 24./X. Spirochaeten noch vorhanden. 25./X. 15·0 Immunserum intravenös. Auch hier ist keine besondere Besserung zu bemerken.

Nachdem ich also bei diesen Versuchen gesehen hatte, daß die intravenöse Einverleibung des Immunserums keine kurative Wirkung ausübte, injizierte ich bei den nächsten Tieren das Immunserum direkt unter dem Primäraffekt.

Kaninchen Nr. 58. 1 Monat nach der Hodenimpfung daumenspitzgroßer Primäraffekt mit positivem Spirochaetenbefund. 28./X. Injektion von 1·5 Immunserum direkt unter den Primäraffekt. 1./XI. Spirochaetenbefund positiv, kein deutlicher Rückgang des P. A.

Kaninchen Nr. 60. 1 Monat nach der Impfung daumenspitzgroßer Primäraffekt, Spirochaeten reichlich vorhanden. Injektion von 1·0 Immunserum unter den Primäraffekt; am 1./XI. Spirochaeten noch vorhanden.

Nun injizierte ich 7 Kaninchen, welche 10 Tage nach der Impfung Knötchen aufwiesen, die klinisch als Anfangsstadium des Primäraffekts anzusehen sind, je 1·0 des Immunserums direkt unter die Knötchen, um zu sehen, ob das Immunserum imstande ist, im Anfangsstadium des Primäraffekts die Weiterentwicklung desselben zu hindern. Bei nur 2 von den Kaninchen war jedoch ein Rückgang des Primäraffekts mit negativem Spirochaetenbefund zu konstatieren, während sich bei den übrigen 5 Tieren der Primäraffekt langsam entwickelte und auch der Spirochaetenbefund war positiv.

Nach alledem ist durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Spirochaetenreinkulturen zwar das Auftreten von agglutinierenden und spirochaetenauflösenden Substanzen mit Sicherheit nachzuweisen. Die zu Zwecken der aktiven und passiven Immunisierung angestellten Versuche mit Spirochaetenreinkulturvorbehandlung

eröffnen jedoch vorläufig keine oder nur sehr geringe Aussichten. Trotzdem werden diese immer noch sehr mühseligen Versuche mit Spirochaetenreinkulturen erst in größerem Maßstabe fortgesetzt werden müssen, ehe ein definitives Urteil über die vollkommene Aussichtslosigkeit einer Immunotherapie bei Syphilis gefällt werden kann.

Anhang.

Um zu sehen, ob die Spirochaeta pallida im lebenden Gewebe resistent gegen stark lytisch wirkende chemische Mittel ist, habe ich einige Experimente über die Auflösung durch Antiformin angestellt.

Je 2 *ccm* einer 0·5% und 1·0% Antiforminlösung (in 0·85% Kochsalzlösung) wurden zu diesen Versuchen in sterile Reagenzgläser gefüllt und einerseits mit 5 Platinösen Spirochaeten-Reinkultur und andererseits mit 10 Platinösen Material von Kaninchen-Primäraffekt versetzt (frischer P. A. zerkleinert, mit Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zentrifugiert; im Bodensatz bei Dunkelfeldbeleuchtung reichlich Spirochaeten).

Die 1%ige Antiforminlösung löste die Kultur-Spirochaeten in 40 Sekunden, die 0·5%ige in einer Minute. Das Kaninchenmaterial wurde von der 1% Lösung in einer Minute und von der 0·5%igen in 1·20 Minuten gelöst.

Nach diesen Untersuchungen injizierte ich die Antiforminlösung 5 Kaninchen, welche an Syphilis litten, direkt unter den Primäraffekt, und zwar je 2·0 einer 0·5-, 1·0-, 2·0-, 5·0-, 10·0-prozentigen Lösung.

Bei den mit halb-, ein- und zweiprozentigen Lösung injizierten Tieren war nach einer Woche eine Entwicklungshemmung des Primäraffekts wohl zu bemerken, jedoch fanden sich noch kräftig bewegende Spirochaeten bei der Dunkelfelduntersuchung vor.

Bei den mit 5- und 10-prozentiger Lösung behandelten Tieren trat auf einem Teile des Primäraffekts Nekrosenbildung auf, jedoch waren auch bei Untersuchung der gesunden Partien lebhafte Spirochaeten zu finden.

Es ist also aus diesen Versuchen zu entnehmen, daß eine Abtötung der Spirochaeta pallida im lebenden Gewebe selbst durch sehr energische chemische Mittel nicht gelingt.



Zusammenfassung.

1. Im Serum von Kaninchen, die mit abgetöteten Spirochaetenkulturen vorbehandelt sind, lassen sich Spirochaeten-Agglutinine nachweisen.

2. Präzipitine sind nicht auffindbar.

3. Die Beurteilung einer etwaigen spezifischen Komplementbindungsreaktion ist durch die Eigenschaft von Kaninchenseren, mit den verschiedensten unspezifischen Antigenen zu reagieren, sehr schwierig. Doch hat es den Anschein, als ob eine spezifische Komplementbindungsreaktion vorkommen kann.

4. Im Serum vorbehandelter Kaninchen lassen sich im Pfeifferschen Versuch spirochaetenauflösende Substanzen in geringer Menge nachweisen. In vitro und in Luesseren von Menschen sind spirochaetenlösende Stoffe nicht nachweisbar.

5. Eine aktive Immunisierung durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Spirochaetenkulturen gibt kein Resultat. Ebenso wenig lassen sich Erfolge von einer Spirochaeten-Vakzinbehandlung beim Menschen erkennen.

6. Das Serum vorbehandelter Kaninchen hat auf die Kaninchensyphilis weder eine Schutz- noch eine Heilwirkung.

6. Spirochaeten haben im lebenden Gewebe eine starke Resistenz selbst gegen energisch auflösende Stoffe. Selbst nach Injektionen von 10%igen Antiforminlösungen in den Primäraffekt, die schon eine Nekrose setzen, sind immer noch lebende Spirochaeten nachweisbar.

Literatur.

1. Neisser, A.: Die experimentelle Syphilisforschung. Berlin 1906.
2. Derselbe: Ein Beitrag zur Lehre von der Kaninchensyphilis.
3. Derselbe: Beitrag zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Jul. Springer, Berlin 1911.
4. Buschke und Fischer: Zur Frage der sogenannten Syphilisimmunität und der syphilitischen Hodenimpfung bei Affen. Berl. klin. Wochenschr. 1909, p. 690.
5. v. Düring: Syphilisimmunität, besonders in Hinsicht auf das sogenannte Profetasche Gesetz. Berl. klin. Wochenschrift 1903, 7.
6. Ehrlich: Experimentelle Untersuchungen über Immunität.
7. Finger und Landsteiner: Untersuchungen über Syphilis an Affen, I. Mitteilung. Sitzungsber. der k. k. Akademie der Wissensch. in Wien. Mathem.-naturw. Klasse, Bd. CIV, Abt. III, 1905. Ref.: Arch. f. Derm. Bd. LXXVIII.
8. Dieselben: II. Mitteilung, Bd. 115, Abt. III, 1906. Ref.: Archiv f. Derm. Bd. LXXXI.



9. Landsteiner, Karl: Immunität und Serodiagnostik bei menschlicher Syphilis. Zentralbl. f. Bakt. 1908 (Referate), Bd. XLI, 785.

10. Bruck, C.: Serodiagnostik der Syphilis. Arch. f. Derm. 1908, p. 336 und Verhandl. d. Deutsch. derm. Gesellschaft, 10. Kongreß. — Deutsche med. Woch. 1908, p. 1385 u. 2178; Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 22 und 23.

11. Nakano, H.: Eine Schnellfärbungsmethode der Spirochaeta pallida im Gewebe. Deutsche med. Woch. 1912, Nr. 9.

12. Derselbe: Über die Reinzüchtung der Spirochaeta pallida. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 28.

12a. Luca und Casagrandi: Versuch einer antiluetischen Prophylaxe und Therapie mit mikrobenfreien Filtraten von Syphiliden und mit Hundeserum, das mit solchen Extrakten vorbehandelt wurde. Giorn. ital. delle mal. vener. 1905, H. 6. Ref.: Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. XLII, 275.

13. Brandweiner: Wien. klin. Wochenschr. 1906, 8.

14. Kreibich: Zur ätiologischen Therapie der Syphilis. (Kraus-Spitzer.) Wien. klin. Wochenschr. 1906, 8. 1907, 586.

15. Landsteiner und Mucha: Beobachtungen über Spirochaeta pallida. Wien. klin. Wochenschr. 1906, 45.

16. Zülzer: Über das Vorkommen der Spirochaeten bei syphilitischen und anderen Krankheitsprodukten. Berl. klinische Wochenschrift. 1905, Nr. 36.

17. Bondi und Simonelle: Rif. med. 1805, Nr. 29.

18. Brönnum und Ellermann: Spirochaeta pallida in den inneren Organen bei Syphilis hereditaria. Deutsche mediz. Wochenschr. 1905, 1757.

19. Babes und Panea: Über pathologische Veränderungen und Spirochaeta pallida bei kongenitaler Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 28.

20. Hoffmann, E.: Mitteilungen und Demonstrationen über experimentelle Syphilis, Spirochaeta pallida und Spirochaetenarten. Dermat. Zeitschrift 1906, Bd. XIII, 565.

21. Doutrelepont: Sitzungsber. der Niederrhein. Gesellsch. für Natur- und Heilkunde, Bonn 1905.

22. Herxheimer und Löser: Münch. med. Woch. 1905, Nr. 46.

23. Nagelschmidt: Über die Immunität der Syphilis. Berlin 1904.

24. Metschnikoff und Roux: Etudes experimentales sur la syphilis. Annal. Pasteur 1905, Nr. 11.

25. Levaditi: Compt. rend. de la soc. de biol. 1905

26. Levaditi et Roché. La syphilis. Paris 1909.

27. Fornet: Zur Präzipitinreaktion bei Syphilis. Münch. mediz. Wochenschr. 1908, p. 85.

28. Fornet und Schereschewski: Serodiagnose bei Tabes usw. durch spezifische Niederschläge. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 30.

29. Noguchi, H.: Zur Züchtung der Spirochaeta pallida. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 33.

30. Sowade: Syphilitische Allgemeinerkrankung bei Kaninchen durch intrakordiale Kulturimpfung. Deutsche mediz. Woch. 1911, Nr. 15.

31. Hoffmann, E.: Ätiologie der Syphilis. Handbuch der Geschlechtskrankheiten, 1912.

32. Finkelstein, I.: Über experimentelle Syphilis bei Kaninchen. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 32.

33. Uhlenhuth und Mulzer. Zur experimentellen Kaninchen- uud Affensyphilis. (Berl. klin. Woch. 1910. p. 1169.)



Klausner: Epidermolysis bullosa.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

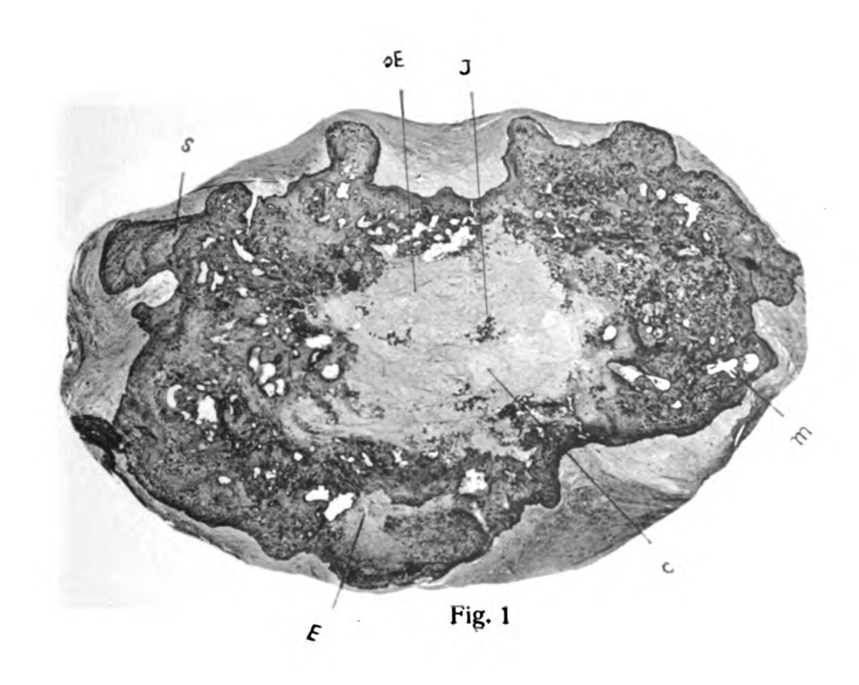


Fig. 1

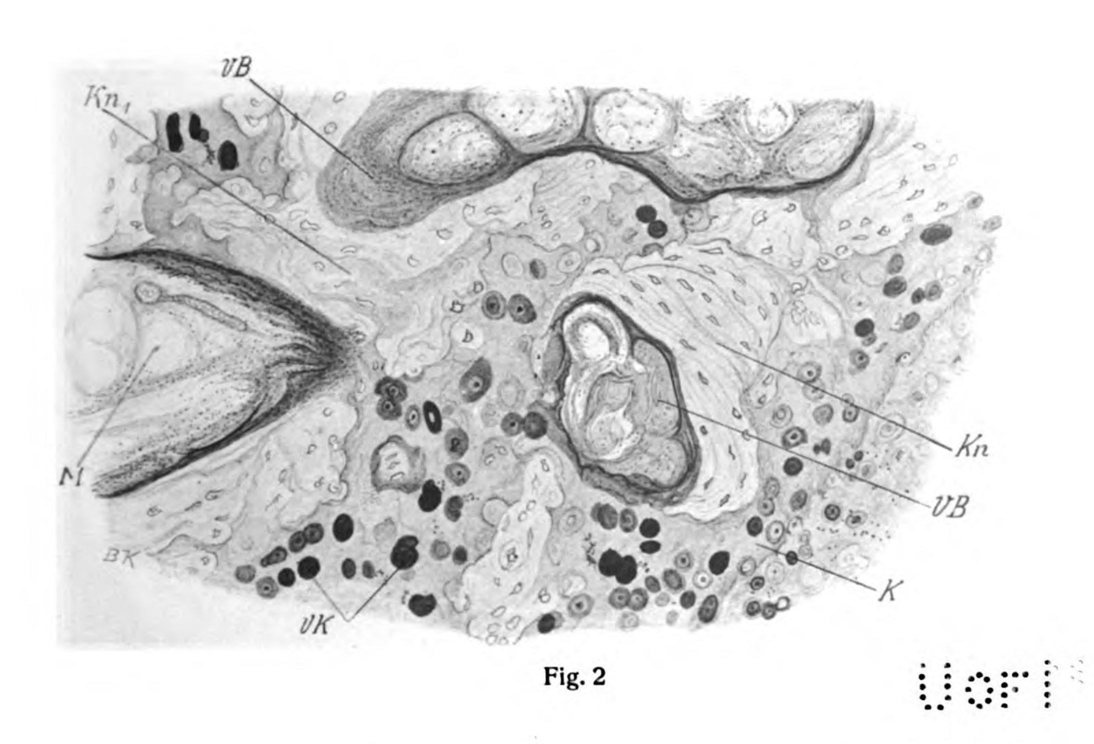


Fig. 2

Strassberg: Ossifizierendes Chondrom.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.





Toyama: Pityriasis circinata.

Lith. Anst. v. Paul Schindler, Leipzig.

Aus der Königl. dermatologischen Univ.-Klinik zu Breslau (Direktor: Geheimrat Neisser).
(Serologische Abteilung. Professor Dr. C. Bruck.)

Experimentelle und klinische Studien über Kutireaktion und Anaphylaxie bei Syphilis.

Von

Dr. **H. Nakano** (Japan).

Inhalt:



I. Teil: Über Kutireaktion bei Syphilis.

Über die Kutireaktion bei Lues liegen Mitteilungen von mehreren Autoren vor, doch sind die Angaben über die damit zu erzielenden Resultate verschieden.

Meirowsky stellte die Kutireaktion in folgender Weise an: Der aus zerkleinerter Leber von syphilitischen Föten hergestellte Extrakt wurde bei 40° C eingetrocknet. Das Pulver wurde dann mit Kochsalzlösung oder Glyzerin verrieben, die Suspension im Schüttelapparat gut geschüttelt und durch einen Reichel-Filter filtriert. Die Unschädlichkeit der kutanen Impfung prüfte der Autor zunächst an sich selbst und erst dann wurden Syphilitiker geimpft. Bei 29 von 30 Fällen stellte sich eine zum Teil recht starke Reaktion ein, gekennzeichnet durch schnell auftretendes Erythem, tiefe Infiltration, die erst langsam wieder zurückging. Bei 14 Syphilitikern war die Reaktion mittelstark, aber immer mit deutlicher Infiltration verbunden. Bei 10 Patienten entstand nur eine deutliche Quaddel ohne Infiltration. Makroskopisch glich die Reaktion vollkommen einer Pirquet-Reaktion und war von dieser in keiner Weise zu unterscheiden.

Auch eine deutliche Konjunktivalreaktion konnte er bei Syphilitikern erzielen. Diese zeichnete sich dadurch aus, daß der Höhepunkt der Reaktion etwa 36 Stunden nach der Instillation erreicht wurde und sich durch eine samtartige Schwellung der Konjunktiva zu erkennen gab. Nach weiteren 36 Stunden war die Entzündung abgelaufen, ohne daß irgend welche Erscheinungen zurückblieben.

Die Impfung mit Extrakten aus luetischen Lebern ergab nach Meirowsky bei 96% aller Luetiker eine positive Reaktion, während bei 116 Kontrollimpfungen mit Extrakten von normalen Lebern nur einmal eine deutliche Quaddel und zweimal eine leichte Reaktion auftrat.

Meirowsky meint, daß es erst möglich sein wird vollkommen einwandfreie Resultate zu erzielen, wenn es gelingen wird, die Stoffwechselprodukte der Spirochaeten frei von anderen toxischen Eiweißbestandteilen, die auch in der normalen Leber vorhanden sind, zu erhalten.

Tedeschi stellte wässerige Extrakte aus Primäraffekten her und konnte damit sowohl schwache Konjunktivalreaktion, wie deutliche Hautreaktion nach Analogie der Pirquetschen hervorrufen. Bei Gesunden blieb die Reaktion aus, ebenso bei Syphilitikern nach beendeter Quecksilberbehandlung. Auch soll sie sich im Verlaufe einer spezifischen Behandlung abschwächen.

Nobl konnte im Jahre 1910 weder mit wässerigen, noch mit alkoholischen Extrakten Kutireaktionen erzeugen.



Ciuffo machte seine Extrakte auch aus Organen von hereditärer Syphilis. Die Gewebe wurden zerkleinert, gekocht und eingedickt; dann wurden sie mit Glyzerin versetzt und filtriert. Bisweilen benutzte er auch Plazenten, in welchen er Spirochaeten nachweisen konnte. Kontrollversuche wurden mit Lezithin angestellt. Seine Resultate waren aber vollkommen negativ, insofern als einerseits bei Syphilitikern irgendwie charakteristische Resultate nicht auftraten, andererseits bei Gesunden dieselben Erscheinungen zich zeigten.

Nicolas, Favre und Gauthier stellten einen konzentrierten Glyzerinextrakt an einer spirochaetenreichen Leber von hereditärer Syphilis her (sogenanntes Syphilin) und machten damit sowohl Intradermo- wie Kutireaktionen bei Syphilitikern. Während nun die Kutireaktion bei 12 Patienten nur 2 fragliche und 10 negative Resultate ergab, fanden sie bei der Intradermoreaktion 7 positive (Rötung und sehr deutliche knotige Infiltrate), 4 fragliche (Rötung und sehr leichte Infiltration) und ein negatives Resultat. Bei 3 Gesunden blieben Kontrollversuche vollständig negativ.

C. Bruck hat diese Versuche nachgeprüft, aber vollständig negative Resultate erhalten.

Jadassohn hat mit einem Extrakt aus fötaler syphilitischer Leber nach Art der Pirquetschen Probe eine Anzahl Syphilitiker inokuliert. Eine deutliche Reaktion trat nur, und zwar wiederholt, bei einem Patienten auf, der an maligner Lues litt. Er hebt diese Beobachtung wesentlich deshalb hervor, um die besondere Empfänglichkeit (die „Idiosynkrasie") der malignen Syphilis gegen das Virus zu erweisen.

Bertin und Le Bruyant, welche verschiedene wässerige und Glyzerinextrakte aus syphilitischer Leber benutzten, haben bei 43 Versuchen nur dreimal eine positive Kutireaktion und bei 36 Intradermoreaktionen nur zweimal ein positives Resultat beobachtet.

Loeper, Desbous und Dureaux teilten mit, daß sie nach intradermaler Inokulation von konzentrierten glykocholsauren Natrium-Lösungen eine positive Reaktion bei allen Syphilitikern des primären und sekundären Stadiums, bei fast allen Tertiärluetikern, bei 10% der Fälle von progressiver Paralyse und bei 15% der normalen Individuen erhalten haben.

Noguchi stellte aus seinen Reinkulturen der Spirochaeta pallida ein sogenanntes Luetin her und inokulierte damit eine ganze Anzahl Syphilitiker und Gesunde.

	Zahl	Positiv	Negativ
Nichtluetiker	146	0	146
Lues I	8	1	7
Lues II	49	28	21
Lues III	27	27	0
Lues congenita	23	22	1
Lues cerebrospinal	10	5	5
Lues latens	30	24	6
Dementia paralytica	72	45	27
Tabes dorsalis	5	3	2



Fontana, A. inokulierte mit Syphilin, einem Glyzerinextrakt aus spirochaetenreichen Schleimhautpapeln, 51 Luetiker und 16 syphilisfreie Personen. Bei den Syphilitikern fiel die Reaktion 27 mal (53%), bei den Nichtsyphilitikern nur 2 mal (12·5%) positiv aus. Durch frühere spezifische Behandlung oder Nichtbehandlung wurde die Reaktion nicht beeinflußt. Bei 40 dieser Luetiker wurde auch zu gleicher Zeit die Wassermannsche Reaktion angestellt, die in 34 Fällen (85%) positiv war, während die Intradermoreaktion bei diesen 40 Personen nur 19 mal (47·5%) positiv ausfiel. Fontana spricht sich daher für die Überlegenheit der Wassermann-Neisser-Bruckschen Reaktion aus, wenn auch der Syphilinreaktion ein gewisser praktischer Wert nicht abgesprochen werden kann. Die mit 10%igen Lösungen von glykocholsaurem Natrium angestellten Versuche einer Intradermoreaktion ergaben — unter Kontrolle der Wassermann-Reaktion — derart zweideutige Resultate, daß diese Methode praktisch zur Diagnose der Syphilis nicht in Frage kommen kann. Noch weniger charakteristisch fielen die Versuche mit Phosphoplasmin (Eilecithin) und mit einem Glyzerinextrakt von Meerschweinchenherz aus.

Nobl und Fluß haben das Noguchische Luetin vom Rockefeller-Institut (New-York) an ihrem Krankenmaterial geprüft. Die Resultate dieser Inokulationsversuche sind folgende:

	I. Stad.	II. Stad.	III. Stad.	Spät latent	Meta-Lues	Hered. Lues	Kontr.-Fälle
Deutliche Reaktion .	2	21	1	9	2	1	3
Schwache Reaktion .	1	15	—	3	—	1	3
Keine Reaktion . .	4	26	—	4	—	1	3
Summa . . .	7	62	1	16	2	3	9
	100.						

Sodann berichtete noch Kämmerer über diagnostische Intrakutanreaktionen mit Spirochaetenextrakt, welches er von Noguchi zu diesem Zwecke zur Verfügung gestellt bekam. Er untersuchte 108 Fälle. Davon waren syphilitisch erkrankt 65, nichtsyphilitisch 43. Von den 65 Syphilitikern reagierten 21 deutlich und sicher positiv, einige zweifelhaft. Und zwar reagierten von 2 Kranken mit Primäraffekten keiner positiv, von 16 Sekundärfällen 3 positiv, von 31 Tertiärfällen 11 positiv, von 5 Lues cerebrospinalis-Fällen 3 positiv und von 7 Metasyphilitikern 2 positiv. Von den 43 Nichtsyphilitikern reagierte nur ein einziger positiv, bei dem die Lues aber auch nicht sicher auszuschließen war.

Auch D. O. Robinson hat mit Noguchischem Luetin an 63 Luetikern und 108 Nichtluetikern die Kutireaktion angestellt und die-



selbe mit der Wassermannschen Reaktion verglichen. Die Resultate sind folgende:

	Zahl	Luetin-Reaktion	Wassermann
Nichtluetiker	108	+ 1 — 107	nicht unters. — 107
Lues I	4	+ 0 — 4	+ 3 — 1
Lues II	35	+ 20 — 15	+ 25 — 10
Lues III	10	+ 17 — 0	+ 10 — 7
Lues latens	5	+ 5 — 0	+ 1 — 4
Lues congenita	2	+ 2 — 0	+ 2 — 0

Robinson, D. O. Diagnostic value of the Noguchi Luetin Reaction in Dermatology. The Journal of Cutaneous Diseases. July. 1912.

Fox berichtete über die Erfahrungen mit Noguchis Luetinreaktion als diagnostisches Mittel bei Syphilis folgendes:

Die (Haut-) Reaktion wechselte sehr an Intensität: in manchen Fällen trat sie einfach als entzündlicher Knoten auf, in anderen war derselbe von einem weniger breiten roten Hof umgeben; wirkliche Pusteln waren in 11 (von 100) Fällen vorhanden.

Unter den 100 mit Luetin behandelten Fällen gaben jene von sekundärer Syphilis 43%, jene von tertiärer und latenter Syphilis 51% positive Reaktionen. F. hält diese Anzahl Fälle noch für zu klein, um positive Schlüsse hieraus ziehen zu können, glaubt aber immerhin, daß die Luetinreaktion als diagnostisches Mittel von einigem Wert sein wird, speziell in Fällen, wo die Wassermannsche Reaktion keinerlei Aufschluß gibt.

Gradwohl teilte über die Hautreaktion nach Anwendung des von Noguchi dargestellten Luetins folgendes mit: Die Reaktion war stets negativ bei primärer Syphilis, oft negativ bei sekundärer, noch nicht behandelter und ebenso in einzelnen Fällen von latenter Syphilis und parasyphilitischen Erkrankungen; dagegen positiv in allen tertiären Fällen und bei behandelter sekundärer Lues, besonders nach einer Salvarsaninjektion. Irgend eine Beziehung zum Ausfall der stets gleichzeitig vorgenommenen Wassermannschen Reaktion konnte nicht gefunden werden: Wassermann war oft positiv, wenn die Luetinprobe negativ war und umgekehrt.

Das Luetin Noguchi soll stets auf Eis aufbewahrt werden und ist vor dem Gebrauch jeweils mit zwei Teilen steriler Kochsalzlösung zu verdünnen. Die Injektion wird intrakutan vorgenommen, am besten mit einer sehr dünnen Nadel. Die Reaktion zeigt sich entweder in Form



einer großen, erhabenen, roten, indurierten Papel, die 5—10 *mm* im Durchmesser mißt, nach 48 Stunden aufzutreten pflegt und von einem diffusen roten Hof umgeben ist. Die Reaktion hält meist eine Woche an. Andererseits kann die Reaktion in einer pustulösen Form auftreten mit ödematösen Veränderungen und zahlreichen kleinen Bläschen rings um die Papeln, mit zentralem Zerfall und Hautdefekt.

Bellantoni stellte Versuche mit Luetin, dem von Noguchi hergestellten Produkte, an. Alle Fälle von aktiver Syphilis gaben einen positiven Ausfall der Reaktion.

A. Eigene Versuche mit Lues-Leber-Extrakt.

Das zu den Versuchen benutzte Extrakt stellte ich in folgender Weise her:

Frische Leber von einem hereditär-syphilitischen Fötus, in der reichliche Spirochaeten durch Untersuchung im Dunkelfeld, sowie mit Giemsa-Färbung und meiner Silberfärbungsmethode festgestellt worden waren, wurde zerkleinert, im Achatmörser fein zerrieben, mit einer 0·5%igen Karbolkochsalzlösung (1 : 2) versetzt und durch ein Berkefeld-Filter filtriert. Das aus derselben Leber hergestellte alkoholische Extrakt war als Antigen bei der Wassermannschen Reaktion gut verwendbar. Als Kontrolle benutzte ich ein auf dieselbe Weise hergestelltes Extrakt von frischer Leber eines normalen Fötus, die bei Untersuchung im Dunkelfeld, mit Giemsa-Färbung, Tuschverfahren und meiner Silbermethode frei von Spirochaeten befunden worden war.

Mein Material bestand im ganzen aus 58 Nichtsyphilitikern: 15 Gesunden, 17 Gonorrhoikern, 13 Ulcus molle-Fällen, 13 Ekzemkranken, und 73 Syphilisfällen: 10 primären, 25 sekundären, 25 latenten, 3 tertiären, 3 kongenitalen und 7 fraglichen Fällen. Bei den 58 Nicht-Luetikern ist nur in zwei Fällen (Gonorrhoikern) eine positive Kuti-Reaktion aufgetreten, während bei den Syphilitikern ein sehr hoher Prozentsatz zu verzeichnen war (s. nebenstehende Tabelle).

Bei den zwei Gonorrhoikern, die positiv reagierten, fiel die Wassermannsche Reaktion negativ aus; bei den fraglichen Syphilisfällen, die eine schwache Reaktion zeigten, war auch die Wassermannsche Reaktion schwach positiv.

Von den 25 Sekundärfällen waren 8 im vorigen Jahre unregelmäßig mit Hg behandelt, 3 hatten nur einmal Salvarsan erhalten. Die 3 Tertiärfälle und die 3 Lues congenita-Fälle

waren früher sehr unregelmäßig oder gar nicht behandelt; die 25 Lues latens-Fälle befanden sich in der Frühperiode der Erkrankung.

		Zahl	starke R.	mittel-st. R.	schw. R.	negativ	
58	Gesunde	15	0	0	0	15	
	Gonorrhoe	17	0	2	0	15	
	Ul. mollia	13	0	0	0	13	
	Ekzema	13	0	0	0	13	
73	Lues I	10	0	6	0	4	
	Lues II	25	10	10	3	2	Im ganzen 78% positiv.
	Lues III	3	3	0	0	0	
	Lues congenita	3	3	0	0	0	
	Lues lat. II	25	13	9	2	1	
	Lues?	7	0	3	4	0	

Bei den klinisch nachweisbar Kranken tritt meistenteils starke Reaktion auf, wobei es gleich ist, ob die Injektion kurz vor oder nach der Behandlung vorgenommen wird.

Bei der Kutireaktion habe ich die Reaktionsgrade folgendermaßen eingeteilt: Flächendurchmesser des Entzündungsherdes über 2·5 *cm* = starke Reaktion, zwischen 2·5 und 1·5 *cm* = mittelstarke Reaktion, unter 1·5 *cm* = schwache Reaktion.

Bei Untersuchung der Hautreaktion muß man unterscheiden zwischen luetischer Hautallergie und gewöhnlicher Entzündungserscheinung. Die Hautallergie erscheint gewöhnlich am 3. Tage und wird bis zum 5., 6. und 7 Tage immer stärker, während die gewöhnliche Entzündungserscheinung schon am nächsten Tage zu sehen ist und gewöhnlich schon am 3. Tage wieder verschwindet.

Bei der schwachen Reaktion ist also die Unterscheidung zwischen positiver und negativer Reaktion sehr schwer, da auch Nichtluetiker meist geringe entzündliche

Erscheinungen aufweisen. Man muß also in solchen Fällen bis zum 4. Tage warten. Ist dann die Reaktion stärker als am 3. Tage und hat der Flächendurchmesser 1·5 *cm* überschritten, so ist das Resultat als positiv zu bezeichnen.

Über diese Verhältnisse sind die Meinungen der Autoren verschieden. Noguchi, Nobl und Fluß u. a. behaupten, die Reaktionserscheinungen müssen erst am 5—7 Tage auftreten. Nach meinen Untersuchungen aber, die ich zu gleicher Zeit mit Spirochaeta pallida-Reinkultur und Syphilisleberextrakt anstellte, traten die Erscheinungen schon am 3. Tage auf. (Auf die Kutireaktion mit Spirochaeten-Reinkultur werde ich im späteren Kapitel noch zurückkommen.)

Bei Vergleichung der Kutireaktion mit der Serumreaktion ergibt sich folgendes:

	Zahl	W. R.		Kutireaktion mit Leber-Extrakt	
		+	0	+	0
Nicht-Luetiker	58	—	58	2	56
Lues I	10	3	7	6	4
Lues II	25	16	9	20	5
Lues III	3	3	0	3	0
Lues congenita	3	3	0	3	0
Lues lat. II.	25	19	6	22	3
Lues l.?	7	5	2	3	4

Was die Bedeutung der Kutireaktion mit Luesleberextrakt für diagnostische Zwecke betrifft, so bestehen anscheinend analoge Verhältnisse wie bei der Wassermannschen Reaktion; doch steht sie dieser nach, obwohl letztere auch manchmal bei sicherer Lues negative Resultate ergibt, während sie bei Gesunden oder anderen Kranken bei meinen Versuchen immer negative Reaktionen zeigte (siehe Dohi und Nakano.[1])

[1]) Japanische Zeitschr. f. Dermatologie und Urologie 1911, Fasc. 1. Vol. 11.

b) Versuche mit Spirochaeten-Reinkultur-Extrakt.

Den Spirochaetenextrakt verfertigte ich in der Weise, daß ich eine Platinöse Spirochaetenkultur in 1 *ccm* 0·5%iger physiolog. Kochsalzlösung tat und das ganze fein zerrieben in einem dunklen Gefäß aufbewahrte. Nach einigen Tagen konnte man diesen Extrakt zur Intradermalreaktion benutzen. Als Kontrolle gebrauchte ich gewöhnlichen Nährboden.

Ich habe im ganzen an 93 Fällen diese Versuche angestellt, davon waren 58 Syphilitiker und 35 Nichtsyphilitiker. Unter den Nichtsyphilitikern reagierten je ein Gonorrhoe- und ein Ulcus molle-Kranker mittelstark und je drei schwach positiv. Aber hier, wie auch bei den vorigen Versuchen habe ich diese ganz schwachen Reaktionen bei der Berechnung in Prozentsätzen nicht berücksichtigt.

Bei den 58 Luetikern ergaben sich 67·2% positive Reaktionen. Der leichten Übersicht halber gebe ich die Resultate in folgender Tabelle:

		Zahl	starke Reakt.	mittelst. Reakt.	schw. Reakt.	negativ
35	Gesunde	10	0	0	0	10
	Gonorrhoe	12	0	1	3	8
	Ul. molle	9	0	1	3	5
	Andere Hautkranke	4	0	0	2	2
58 67·2% positiv	Lues I.	8	0	4	2	2
	Lues II.	17	6	4	1	6
	Lues III.	2	2	0	0	0
	Lues congenita . .	3	1	1	1	0
	Lues I. II.	23	9	10	3	1
	Lues ?	5	0	2	2	1

Als Kontrolle diente mir, wie schon oben erwähnt, Nährbodenmaterial. Die mit diesem bei den 58 Luetikern und



35 Nichtluetikern angestellten Versuche zeigten nur in 7 Fällen eine schwache Reaktion, aber keine starke oder mittelstarke.

Im Vergleich zur Reaktion mit Syphilisleberextrakt ergab die Kutireaktion mit Spirochaeten-Reinkultur weniger positive Resultate bei sicherer Lues und mehr schwach positive Reaktionen bei Nichtsyphilitikern. Wie sich die Reaktionen mit Syphilisleberextrakt und Spirochaeten-Reinkulturen zu einander verhalten, ist genauer aus folgender Zusammenstellung zu ersehen:

	Zahl	Kutireaktion Leberextrakt		Spir. pall.-Reinkulturen	
	.	+	0	+	0
Nicht-Luetiker	35	1	34	2	33
Lues I.	8	4	4	4	4
Lues II.	19	14	3	10	7
Lues III.	2	2	0	2	0
Lues cong.	3	3	0	2	1
Lues I. II.	23	20	3	19	4
Lues ?	5	2	3	2	3

Man sieht also, daß die mit Spirochaeten-Reinkultur erzielten Reaktionen viel schwächer sind und weniger häufig vorkommen als die mit Syphilisleberextrakt erzielten.

Die Frage, warum dies der Fall ist, wäre sehr interessant zu studieren.

Ich bin geneigt anzunehmen, daß bei Luesleberextrakt, der nicht bloß Spirochaeta pallida, sondern auch von ihnen produzierte Stoffe, d. h. Endotoxine und Exotoxine enthält, diese die häufigeren Reaktionen hervorrufen.

Was nun der Vergleich zur Wassermannschen Reaktion betrifft, so war dieselbe bei 2 positiven Gonorrhoefällen und 1 Ulcus molle-Fall negativ; bei 4 positiven Lues I-



Fällen war die W. R. 2 mal negativ; bei 10 positiven Lues II-Kutireaktionen mit Spirochaetenextrakt war auch die W. R. positiv, und bei einem schwach positiven Fall und 6 negativen Fällen der Lues II war die W. R. negativ; bei positiven Lues III und Lues congenita-Fällen war die W. R. auch positiv; bei

	Zahl	W.-R.		Kutireaktion mit Spir pall.-Extrakt	
Nicht-Luetiker	.	+	0	+	0
	.	0	35	2	33
Lues I.	8	2	6	4	4
Lues II.	17	10	7	10	7
Lues III.	2	2	0	2	0
Lues cong.	3	3	0	2	1
Lues lat. II.	23	19	4	19	4
Lues ?	5	2	3	2	3

9 mit der Kutireaktion stark positiv reagierenden Lues latens-Fällen war auch die W. R. positiv, bei 8 von 10 mittelstark und bei 2 von 3 schwach reagierenden Fällen war die Wassermannsche Reaktion ebenfalls positiv, bei den übrigen negativ. Bei 2 mittelstark reagierenden Fällen von fraglicher Lues fiel die W. R. positiv und bei zwei schwach reagierenden einmal negativ aus.

c) Kutireaktion mit Filtrat von Spirochaeta pallida-Kulturen.

Während ich mich mit der Kutireaktion mit Spirochaeta-pallida-Extrakt beschäftigte, bemühte ich mich, auch ein Filtrat von dem Nährboden von Spirochaeta pallida-Kulturen zu gewinnen.

Die Herstellungsweise ist folgende: Im Wasserbade wird flüssiger Pferdeserumwasser-Nährboden ($\overline{aa}$ 5·0) im Verlaufe von 4 Tagen je 4 Stunden auf 80° erhitzt und dann 5 Ösen



einer frischen Spirochaeta pallida-Reinkultur zugesetzt. Nach 7tägigem Stehen bei einer Temperatur von 37° entwickeln sich in der Flüssigkeit sehr reichliche Pallidae. Die Flüssigkeit wird nun durch einem sterilen Berkefeld-Filter unter Wasserdruck filtriert, die gewonnene Flüssigkeit im Vakuum auf $^1/_{10}$ Volumen eingedampft und Karbol 0·5% zugesetzt.

Dieses Filtrat versuchte ich nun an 30 Luetikern und 28 Nichtluetikern und erzielte dabei folgende Resultate:

	Zahl	starke R.	mittel-st. R.	schw. R.	negativ
Gesunde	5	0	0	0	5
Gonorrhoe	5	0	0	3	2
Ulcus molle	9	0	0	0	9
Andere Hautkranke	9	0	0	0	9
Lues I.	6	0	2	1	3
Lues II.	10	8	1	1	0
Lues III.	1	1	0	0	0
Lues congenita	1	1	0	0	0
Lues lat.	10	5	3	1	1
Lues ?	2	0	1	0	1

Wie man aus obiger Tabelle ersieht, erzielt man mit diesem Filtrat ziemlich gute Resultate. Nur bei drei Gonorrhoikern trat schwache Reaktion auf, während bei den Luetikern die Reaktion fast immer positiv ausfiel.

Als Kontrolle benutzte ich eingedicktes Pferdeserum, ohne daß eine Reaktion auftrat.

Wenn man diese Resultate den mit Luesleberextrakt- und mit Spirochaeten-Reinkulturextrakt erzielten gegenüberstellt, so stehen sie den mit Leberextrakt erzielten Resultaten am nächsten.

Im Vergleich mit der Wassermannschen Reaktion ist diese bei den fünf Gonorrhoikern negativ ausgefallen,



während bei der Kutireaktion mit Filtrat drei schwach positiv reagierten. Bei den Luesfällen war die Wassermannsche Reaktion bei einem von zwei mittelstark reagierenden Primärfällen und bei 1 von 8 stark reagierenden und einem mittelstark reagierenden Sekundärfalle negativ; sonst stimmten beide Reaktionen überein.

Nach diesen meinen Versuchen glaube ich annehmen zu dürfen, daß das Spirochaeta pallida-Filtrat zur Kutireaktion für diagnostische Zwecke ein sehr brauchbares Hilfsmittel ist, ebenso wie das Alttuberkulin bei Tuberkulosekranken.

II. Kutireaktion bei Tieren.

Nachdem ich, wie im vorstehenden Kapitel gezeigt wurde, mit Luesleber- und Spirochaetenextrakten recht gute Resultate mit der Kutireaktion erzielt hatte, machte ich mit diesen Extrakten auch Versuche an Tieren.

Zu diesen Versuchen wurde ich veranlaßt durch folgende Beobachtungen, die ich beim Menschen gemacht hatte.

1. Zuerst injizierte ich mir selbst am rechten Arme eine Stelle intradermal mit 0·05 Luesleberextrakt. Am nächsten Tage spärliche Rötung, die aber schon am 3. Tage verschwunden war. Keine Temperatursteigerung. Nach 15 Tagen injizierte ich mir 1·0 Syphilisleberextrakt subkutan (nachmittags 2 Uhr). Temperatur am Abend 37·5, am nächsten Morgen 37·0, mittags 37·0 und Abends 6 Uhr 37·5. Am 3. Tage keine Temperatursteigerung mehr und auch sonst keine nennenswerten Erscheinungen. — Zehn Tage später reinjizierte ich mir wieder 0·05 intradermal. Am selben Abend Fieberanstieg auf 38·1 (etwas Fiebergefühl), Temperatur am nächsten Morgen 37·5, Mittag 37·8, Abend 38·0. Lokale Impfstelle leicht entzündlich gerötet, geringe Induration, Flächengröße anfangs etwa 1·5 *cm* Durchmesser, am 3. Tage 2·0—2·5 *cm*, Induration ebenfalls etwas verstärkt. Die Reaktion hält bis zum 5. Tage an, Induration sogar noch etwas verstärkt, vom 6. Tage ab allmählich Rückgang der Rötung und Induration, am 10. Tage fast alles verschwunden. Die mit normalem Extrakt injizierte Stelle zeigte keinerlei Veränderung.

II. 18jähriger Diener, im 10. Lebensjahre Masern, sonst keine akute oder chronische Infektionskrankheit durchgemacht, Eltern und 6 Geschwister gesund.



Am 20./II. subkutane Injektion von 1·0 Syphilisleberextrakt (vormittags 11 Uhr). Temperatur am Abend 37·6, am nächsten Morgen 36·5, Mittag 37·0 und Abend 37·1. An der Injektionsstelle leichte Rötung, die aber schon am nächsten Tage verschwunden ist. In den darauf folgenden Tagen keine besondere Reaktion. — 10 Tage später vormittags 11 Uhr reinjizierte ich mit demselben Extrakt 0·05 intradermal; als Kontrolle benutzte ich Normalleberextrakt. Temperatur am selben Abend 37·8 sonst aber keine nennenswerten Symptome. Am nächsten Tage etwas unwohl, Fiebergefühl, schlechter Appetit, etwas Schüttelfrost; Temperatur am Morgen 39·8, Mittag (3 Uhr) 38·0, Abends 7 Uhr 38·0. An der Reinjektionsstelle leichte Rötung und Induration. Einen Tag später fühlt sich Pat. wieder sehr wohl und hat keine Temperaturerhöhung mehr. Induration und Rötung aber viel stärker. Durchmesser der entzündlichen Fläche 2·5—3 *cm*. Bis zum 5. Tage verstärkt sich die Induration und Rötung, von da ab gehen diese Erscheinungen allmählich wieder zurück und sind schließlich am 15. Tage fast ganz verschwunden. Die Kontrollstelle zeigte keine Veränderungen.

Aus dem eben angeführten ersieht man, daß man bei Menschen lokale Reaktionserscheinungen hervorrufen kann, daß also den syphilitischen Organextrakten eine spezifische Reaktionsmöglichkeit zukommt und durch eine subkutane Vorbehandlung mit solchen Extrakten eine starke positive Kutireaktion erzeugt werden kann.

Versuche an Tieren.

a) Versuche mit Meerschweinchen. (Knoten- und Abszeßbildung.)

Meerschweinchen Nr. 17, 500 *g*. Subkutane Injektion von 2·0 Syphilisleberextrakt. Nach 4 Tagen subkutane Reinjektion von 2·0, geringe Induration. 9 Tage nach der 2. Injektion wieder subkutane Injektion von 1·0 Extrakt. Außer Temperatursturz um 2 Grad keine anaphylaktischen Erscheinungen. Induration und Rötung ziemlich stark und nach weiteren 5 Tagen Knotenbildung. An der zu gleicher Zeit mit Normalleberextrakt injizierten Stelle keine Induration und keine Knotenbildung. In der folgenden Zeit vermindert sich die Knotenbildung und ist nach 15 Tagen nur noch sehr gering.

Meerschweinchen Nr. 18, 420 *g*. 2·0 Syphilisleberextrakt subkutan. Nach 2 Tagen Reinokulation 3·0 subkutan. Induration wie bei Nr. 17. 9 Tage nach der 2. Injektion wieder subkutane Injektion von 1·0 Extrakt. Kein Temperatursturz, keine anaphylaktischen Erscheinungen. Nach 4 Tagen Induration etwas stärker, nach weiteren 2 Tagen Abszeßbildung. Der Inhalt wird mit einer sterilen Pravazspritze punktiert, um im Kul-

turverfahren untersucht zu werden; Mikroorganismen sind aber nicht zu finden. Nach 3 Tagen Abszeß durchgebrochen, Geschwürsbildung.

Meerschweinchen Nr. 19, 410 *g*. Subkutane Injektion von 2·0 Syphilisleberextrakt, nach 4 Tagen subkutane Injektion von 3·0 desselben Extraktes. Induration und Rötung wie bei Nr. 17. Nach 4 Tagen abermalige Injektion von 1·0 Extrakt. Nach 6 Tagen Auftreten von Knotenbildung. An der mit Normalleberextrakt injizierten Stelle ist keine Knoten- oder Abszeßbildung zu verzeichnen.

Meerschweinchen Nr. 20, 350 *g*. Subkutane Injektion von 9·0 Syphilisleberextrakt, nach 9 Tagen subkutane Injektion von 1·0 desselben Extraktes. Symptome etwas stärker wie bei Nr. 13. Nach weiteren 5 Tagen Auftreten von Knotenbildung an der Reinjektionsstelle, die aber, ohne daß es zur Abszeß- oder Geschwürsbildung kam, nach 10tägigem Verlaufe verschwand.

Meerschweinchen Nr. 21, 250 *g*, wie Nr. 20 behandelt, auch hier trat nach 6 Tagen Knotenbildung auf.

Meerschweinchen Nr. 22, 390 *g*. Subkutane Injektion von 0·8 Normalleberextrakt, nach 9 Tagen Reinjektion von 1·0 desselben Extraktes subkutan. Temperatursturz um 3 Grad. Am folgenden Tage an der Reinjektionsstelle leichte entzündliche Erscheinung, die nach 3 Tagen verschwand. Nach weiterer 15tägiger Beobachtungszeit keine Knoten- oder Abszeßbildung zu sehen.

Meerschweinchen Nr. 23, 400 *g*. Subkutane Injektion von 3·0 Normalleberextrakt, nach 5 Tagen subkutane Reinjektion von 3·0 Normalleberextrakt und nach weiteren 9 Tagen Injektion von 2·0 Normalleberextrakt und Syphilisleberextrakt. Temperatursturz um 2·0, keine Knoten- oder Abszeßbildung, nur leichte entzündliche Erscheinungen.

Aus diesen Versuchen kann man ersehen, daß die Knoten- und Geschwürsbildung als anaphylaktische Erscheinung durch Syphilisleberextrakt bedingt wird. Auf die Stärke der Knotenbildung üben auch die Mengenverhältnisse und die kurze Aufeinanderfolge wiederholter Injektionen einen gewissen Einfluß aus.

Auf die hier skizzierten Krankheitsverläufe werde ich in dem späteren Kapitel über Gummabildung und Anaphylaxie noch zurückkommen.

b) Versuche mit Kaninchen.

Ich stellte mir zu diesem Zwecke in der schon oben näher beschriebenen Weise einen Extrakt her von Kaninchen-Ulcus durum (vom Hoden), in welchem vorher bei Untersuchung im Dunkelfeld und mit der Giemsa-, Burri- und meiner Färbemethode reichlich Spirochaeten nachgewiesen wurden. Ich wandte den menschlichen und den Kaninchen-



Extrakt zu gleicher Zeit an. Ich lasse nachstehend die Protokolle folgen:

Gruppe I.

Kaninchen Nr. 7, 2250 *g*, vorbehandelt mit subkutaner Injektion von 3 *ccm* Kaninchensyphilisextrakt. Nach 9 Tagen Injektion an zwei Stellen mit menschlichem und Kaninchenmaterial. Nach 3 Tagen traten an beiden Stellen deutliche Induration und Rötung auf, während die Kontrollstellen, welche mit normalem menschlichen und normalem Kaninchenextrakt behandelt wurden, keine Entzündungserscheinungen zeigten.

Kaninchen Nr. 8, 2080 *g*. Behandlung und Verlauf wie Nr. 7.

Kaninchen Nr. 9, 2420 *g*. Subkutane Injektion von 3·0 menschlichem Syphilisextrakt. Nach 9 Tagen Injektion wie bei Nr. 7. Auch hier trat 3 Tage später Induration und Rötung auf, welche im Verlaufe von 6 Tagen sich verstärkte und dann wieder allmählich abnahm.

Nun versuchte ich an 5 meiner Kaninchensyphilistiere die Kutanreaktion und injizierte sie zu diesem Zweck mit anderem Kaninchenmaterial. Nach 4 Wochen bildete sich ein typisches Ulcus durum. Jetzt injizierte ich die Tiere wieder mit menschlichem und Kaninchen-Syphilisextrakt, worauf nach 4 Tagen an den Injektionsstellen Rötung und Induration entstand. Die Kontrolltiere zeigten keinerlei Veränderung.

Gruppe II.

Kaninchen Nr. 1, 2080 *g*. Am 17./II. Injektion mit Kaninchenluesmaterial an beiden Hoden; am 19./III. Ulcus durum. Am selben Tage subkutane Injektion mit menschlichem und Kaninchen-Syphilisextrakt je 0·5. Nach 3 Tagen an den Impfstellen Induration und Rötung, die im Verlaufe von 7 Tagen stärker, dann wieder allmählich schwächer wurden.

An weiteren 4 Kaninchen (III, IV, V und VI) angestellte gleiche Versuche zeigten ähnliche Erscheinungen.

Um mich zu überzeugen, ob die in den soeben beschriebenen und folgenden Versuchen an der Haut auftretenden Erscheinungen wirklich allergische sind, habe ich auch durch intravenöse und intraperitoneale Reinjektion das tatsächliche Zustandekommen einer Anaphylaxie festzustellen versucht:

Versuch I. Meerschweinchenanaphylaxie mit Luesleber-Extrakt.

Meerschweinchen Nr. 4, 320 *g*. Intraperitoneale Einverleibung von 2·0 Syphilisleberextrakt. Nach 9 Tagen Reinjektion 1·0 desselben



Extraktes intravenös. Sofort Krämpfe, Zuckungen, Parese, Harn- und Kotlassen, Hüpfen; fällt bald um.

Temperatur:	Vor	der	Injektion	12·00	Uhr	37·5
	Nach	„	„	12·05	„	33·4
	„	„	„	12.10	„	33·3
	„	„	„	12·15	„	33·3
	„	„	„	12·20	„	32·0

Nach 3 Stunden hat sich das Tier etwas erholt, jedoch ist die Parese noch vorhanden.

Meerschweinchen Nr. 5, 410 *g*. Syphilisleberextrakt 2·0 intraperitoneal, nach 9 Tagen Reinjektion 2·0 intraperitoneal. Nach 5 Minuten Krämpfe, Zittern, Hüpfen.

Temperatur:	Vor	der	Injektion	12·50	Uhr	39·0
	Nach	„	„	12·55	„	33·2
	„	„	„	1·00	„	33·0
	„	„	„	1·05	„	30·0
	„	„	„	1·10	„	29·5

Nach 3 Stunden Erholung.

Meerschweinchen Nr. 6, 410 *g*. Syphilisleberextrakt 4·0 intraperitoneal, nach 9 Tagen Reinjektion von 1·0 subkutan. Nach 5 Minuten Zittern, Krämpfe, Kot- und Harnlassen.

Temperatur:	Vor	der	Injektion	2·00	Uhr	37·9
	Nach	„	„	2·05	„	33·5
	„	„	„	2·10	„	33·4
	„	„	„	2·15	„	32·0
	„	„	„	2·20	„	30·0

Meerschweinchen Nr. 7, 480 *g*. Syphilisleberextrakt 4·0 intraperitoneal, nach 9 Tagen intravenöse Einverleibung von 1·0 Normalleberextrakt. Keine Symptome, keine Temperaturveränderung. Nach 2 Stunden Injektion von 1·0 Syphilisleberextrakt. Sofort Krämpfe, Zuckungen, Harn- und Kotlassen.

Temperatur:	Vor	der	Injektion	4·00	Uhr	37·9
	Nach	„	„	4·05	„	33·2
	„	„	„	4·10	„	33·0
	„	„	„	4·15	„	32·5
	„	„	„	4·20	„	31·5

Meerschweinchen Nr. 8, 380 *g*. Syphilisleberextrakt 4·0 intraperitoneal, nach 9 Tagen Normalleberextrakt subkutan. Keine Symptome, keine Temperaturveränderung.

Temperatur:	Vor	der	Injektion	10·00	Uhr	38·0
	Nach	„	„	10·05	„	37·5
	„	„	„	10·10	„	37·8
	„	„	„	10·15	„	37·8
	„	„	„	10·20	„	37·9

Aus obigen Experimenten ersieht man, daß die durch Syphilisleberextrakt hervorgerufene Anaphylaxie sich ebenso wie die durch andere Eiweißkörper erzeugte verhält, und besonders bei Nr. 7, wo der Normalextrakt keinerlei Symptome verursachte, eine nach zwei Stunden vorgenommene Reinjektion mit Syphilisextrakt sofort sehr starke Reaktion ergab.

Versuch II mit eingedampftem alkoholischem Extrakt.

Einen Teil der schon bei den vorigen Experimenten gebrauchten hereditär-syphilitischen Leber hatte ich zu alkoholischem Extrakt verarbeitet, wie man ihn gewöhnlich zu der Wassermannschen Reaktion gebraucht; nämlich ein Teil Leber auf 4 Teile absoluten Alkohol. Nach 9tägigem Stehenlassen in Zimmertemperatur habe ich 20 *g* von diesem Extrakt in einer sterilen Petrischen Schale fünf Stunden lang im Vakuumapparat bei 40° C eindampfen lassen, worauf sich ein ganz trockener, grauweißlicher Rückstand bildete, der im Achatmörser zerrieben und mit 20 *ccm* einer 0·5%igen Karbolkochsalzlösung versetzt wurde. Die Lösung hatte eine trübe grauweißliche Färbung und war ohne Alkoholgeruch.

Mit dieser Lösung habe ich nun folgende Versuche angestellt:

Meerschweinchen Nr. 11, 370 *g*. Intraperitoneale Injektion von 3·0. Nach 9 Tagen dieselbe Lösung 1·0 intravenös. Sofort starke Krämpfe und Zuckungen, Kot- und Harnlassen. Nach einer Stunde etwas erholt.

Temperatur: Vor	der	Injektion	1·20	Uhr	37·9
Nach	„	„	1·25	„	33·0
„	„	„	1·30	„	32·0
„	„	„	1·35	„	31·0
„	„	„	1·40	„	31·8
„	„	„	1·50	„	31·9
„	„	„	2·00	„	31·0
„	„	„	2·10	„	32·0
„	„	„	2·20	„	32·1

Meerschweinchen Nr. 12, 370 *g*. Intraperitoneale Injektion von 3·0. Nach 9 Tagen 2·0 desselben Extraktes subkutan injiziert. Nach zehn Minuten Parese, Kot- und Harnlassen, Umfallen des Tieres sowie Temperatursturz.



Bei den obigen Versuchen traten auch bei Anwendung des mit Kochsalzlösung verdünnten eingedampften alkoholischen Syphilisleberextraktes die anaphylaktischen Symptome auf.

Weiter habe ich mit diesem Syphilismateriale auch die Hautallergie geprüft:

Meerschweinchen Nr. 13, 500 *g*. Subkutane Injektion von 2·0; nach 9 Tagen subkutane Reinjektion. (Um die Hautallergie besser sehen zu können, rasierte ich die betreffenden Stellen.) Dasselbe zeigt anfangs leichte, allgemein anaphylaktische Erscheinungen, sonst aber nichts besonderes. Nach 2 Tagen bemerkt man an der Reinjektionsstelle sehr starke Induration und Rötung, die nach dem 3., 4. und 5. Tage noch deutlicher werden. Vom 7. Tage ab vermindert sich Induration und Rötung und ist am 10. Tage kaum noch bemerkbar.

Meerschweinchen Nr. 14, 470 *g*. Subkutane Injektion von 2·0, nach 9 Tagen subkutane Reinjektion mit 1·0 normalem Leberextrakt. Am nächsten Tage ganz spärliche Induration und Rötung, die schon am 3. Tage verschwunden sind.

Meerschweinchen Nr. 15, 570 *g*. Subkutane Injektion von 3·0, nach 9 Tagen subkutane Reinjektion von 1·0. Dieselben Erscheinungen wie bei Nr. 13. Induration und Rötung werden zunächst sehr stark verschwinden aber vom 8. Tage ab allmählich.

Meerschweinchen Nr. 16, 550 *g*. Subkutane Injektion von 3.0, nach 9 Tagen Reinjektion von 1·0 Normalextrakt. Keine Erscheinungen.

Wie man aus obigen Versuchen ersieht, zeigen die mit Syphilisleberextrakt reinjizierten Stellen allergische Erscheinungen, die sich in starker Induration und Rötung, welche ziemlich lange andauern, äußern, während die mit normalem Extrakt reinjizierten Stellen sehr spärliche oder gar keine Entzündungserscheinungen zeigen.

II. Teil. Gummabildung.

Umstimmung und Anaphylaxie.

Jadassohn hat schon seit Jahren auf die Eigenart der erzeugten pathologischen Produkte der Lues hingewiesen und dabei die sehr merkwürdige Ähnlichkeit der Syphilis mit verschiedenen Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Lepra, Rotz, Trichophytie) betont: einerseits bei sekundärer Lues, akuter Miliartuberkulose, manchen leprösen Erythemen, vesiku-



lärer Trichophytie anfänglich Anwesenheit sehr zahlreicher Mikroben mit relativ starken Reaktionserscheinungen und akut entzündlichem Verlauf ohne spezifischen Zerfall, und andererseits bei tertiär-gummöser Lues, bei „tuberkuloiden" Lepraprozessen, bei Lupus spärliche Erreger mit chronischeren Formen der Granulationsbildung und mit Neigung und Ausgang zum Zerfall, der sich in spezifischer Art (Verkäsung, Gummibildung) äußert.

Wie kommen nun solche spezifische gummöse Veränderungen zustande?

Die bisherige Auffassung ging im ganzen dahin, daß wesentlich eine veränderte Reaktionsfähigkeit der Gewebe (von Neisser „Umstimmung" genannt) vorliegen müsse, da irgend ein Nachweis, daß eine veränderte Virulenz der Spirochaeten im Laufe der Krankheitsjahre sich entwickele, auf keine Weise zu erbringen war. Es erhebt sich also weiter die Frage, ob man diese Umstimmung sich mehr zu deuten habe als durch eine verminderte Resistenz gegenüber den Spirochaeten und den supponierten Toxinen, oder durch echte Anaphylaxievorgänge zellularer oder humoraler Natur.

Eine weitere Frage ist die, ob die tertiären Prozesse nicht nur durch lebende verimpfbare Spirochaeten, wie Finger-Neisser es nachgewiesen haben, sondern vielleicht auch durch abgetötete Spirochaeten und deren toxische Produkte entstehen könnten — die Umstimmung der Gewebe immer vorausgesetzt.

Ich möchte nun wie Finger, Wassermann, Landsteiner mich mehr für die Annahme einer Anaphylaxie erklären.

Erstens sprechen dafür allgemeine Erfahrungen, daß als Ausdruck einer Anaphylaxie örtliche Ödeme, Nekrosen, Abszeßbildungen entstehen können. Auch ich habe einige derartige Versuche schon früher angestellt.

Kaninchen Nr. 40, 2350 *g*. Intravenöse Injektion von 1 *g* frisch gewaschenem Hammelblut, 5 Tage später 2. Injektion 1 *g*, 9 Tage später von 2. Inokulation injizierte ich subkutan 0·5 *g* von ebensolchem Material. 5 Minuten später Tier etwas matt, Kot- und Harnlassen, sonst aber keine anaphylaktischen Erscheinungen. Nach 4 Tagen bemerkte ich an der Impfstelle des Ohres Nekrosenbildung, die in den darauffolgenden zwei Tagen geschwürig wurde. Als Kontrolle impfte ich an dem Tage, an



welchem ich die Reinokulation vornahm, ein gesundes Kaninchen (Nr. 41, 2550 *g*) mit demselben Material, eine Nekrosenbildung blieb aber aus.

Kaninchen Nr. 42, 2500 *g* 1 *ccm* frisch gewaschenes Hammelblut intravenös. 5 Tage später wieder 1 *g* intravenös. 9 Tage nach der zweiten Injektion 0·5 Hammelblut subkutan. Zunächst keine anaphylaktischen Erscheinungen, aber 5 Tage später Nekrosenbildung.

Bei diesen beiden Versuchen ist also die Nekrosenbildung als anaphylaktische Erscheinung zu bezeichnen.

Auch im vorigen Kapitel habe ich schon bei den Kaninchen- und Meerschweinchenversuchen Nr. 7, 8—17, 18 auf die Nekrosen- und Knotenbildung als anaphylaktische Erscheinung mit Syphilisextrakt hingewisen.

Es scheint also nach diesen Versuchen nicht unmöglich, daß ebenso wie die Knotenbildung, auch die Gummabildung als anaphylaktische Erscheinung auftreten kann, zumal auch nachstehende Versuche in demselben Sinne zu deuten sind, bei denen sich nach der Kutireaktion mit Syphilisleberextrakt gummaähnliche Geschwüre gebildet haben. Das wesentliche an ihnen ist allerdings, daß sie zur Lösung der Frage beitragen, ob nicht nur lebende Spirochaeten, sondern auch toxische Produkte derselben tertiäre Prozesse erzeugen können, eine Frage, die Neisser wie folgt erörtert hat:

„1. Zu denken wäre an die Möglichkeit, daß abgestorbene Spirochaeten im Ablauf ähnliche, aber dann natürlich nicht progrediente und serpiginöse Prozesse erzeugen könnten wie lebende Spirochaeten.

Bekannt ist darüber nichts. Aber möglicherweise sind die abgekapselten gummösen Prozeße, die ja häufig über die von vornherein bestehende Größe nicht hinauswachsen, auf die Einwirkung toter Spirochaeten zurückzuführen.

2. Zu denken wäre an die obenerwähnten Versuche, in denen mit Spirochaetenextrakten „Kutireaktionen" erzeugt wurden. Sie deuten darauf hin, daß auch ohne lebende Spirochaeten der tertiären Syphilis sehr nahe stehende Prozesse erzeugt werden können.

In den beiden erwähnten Fällen haben wir es immer noch mit spezifischen Spirochaetenstoffen zu tun; welche als Reize auf das spezifisch umgestimmte Terrain einwirken.

3. Es erhebt sich aber die Frage, ob nun nicht auch beliebige traumatische Reize, wenn sie auf umgestimmtes Gewebe treffen, tertiär ablaufende Prozesse erzeugen könnten. Die Möglichkeit eines solchen Vorkommens wird man nie vollkommen beweisen können, da man nie in der Lage sein wird, in allen solchen an Traumata irgendwelcher Art sich anschließenden gummösen Prozessen die Mitwirkung von Spirochaeten vollständig auszuschließen."



Meine Versuche sprechen gegen die Möglichkeit, daß beliebige Reize zum Hervorbringen tertiärer Prozesse führen können. Während die Spirochaeten-Extrakte einen „Gumma"-Prozeß bildeten, konnte durch traumatische Reize allein auf umgestimmtem Gewebe etwas ähnliches nicht erzeugt werden, wie die Kontrollversuche erweisen.

Am Menschen konnte ich folgende Beobachtungen machen:

I. 14./II. 1912. Patientin V., 16 Jahre alt. Vater 42 Jahre alt, hat in jüngeren Jahren Lues durchgemacht, voriges Jahr Keratitis luetica mit positivem Wassermann. Mutter ist 40 Jahre alt und jetzt gesund. Ob sie früher krank war, ist nicht genau zu eruieren. Von 12 Kindern sind 6 gleich nach der Geburt gestorben (wahrscheinlich an Lues hereditaria, von der Pat. keine genauen Angaben zu erhalten). Die übrigen 5 Geschwister der Patientin angeblich alle gesund.

Patientin selbst war bis zum 7. Lebensjahre gesund, hat dann Masern durchgemacht, zuweilen auch Influenza gehabt, sonst aber keine Erkrankungen.

Anfang Januar 1911 bemerkte Pat. Schwellung der Nase und nach drei Vierteljahren Abstoßung der Nasenscheidewand. Ein im Juni konsultierter Arzt verordnete eine Salbe, aber ohne irgendwelche Besserung zu erzielen. Am 14. Februar d. J. suchte nun Pat. die Breslauer Hautklinik auf.

Befund: Kein Haarausfall, Hals-, Achsel-, Kubital- und Inguinaldrüsen etwa bis zur Bohnengröße geschwollen, keine Hutchinsonsche Zähne, keine Knochen- und Knorpeldeformität. Sattelnase und Fehlen der Nasenscheidewand. Wassermannsche Reaktion stark positiv.

Ich injizierte nun dieser Patientin am 20./II. 1912 filtrierten Syphilisleberextrakt und Kaninchen-Hodensyphilisextrakt 0·05 intradermal. Als Kontrolle benutzte ich Normalleberextrakt und Normalhodenextrakt. Abendtemperatur 37·8. Am nächsten Tage Anstieg auf 39·8. Impfstelle leicht infiltriert und gerötet. Temperatur mittags 39·5, abends 38·9. Am nächsten Tage Induration und Rötung deutlich verstärkt. Flächendurchmesser (Syphilisleberextrakt- und Hodensyphilisextraktstelle gleich groß) 3·5—4·0 *cm*. Am 4. Tage nach der Impfung Morgentemperatur 37·5, mittags 38·0, abends 38·5. Am 5. Tage Pustelbildung auf der Impfstelle. Am 8. Tage flachses Geschwür; das allmählich eintrocknet. 8 Tage später keine bemerkenswerte Veränderung; 606-Injektion. Nach einigen Tagen Injektionsstelle verheilt, aber noch etwas induriert. Am 27./VI. (bei Wiedervorstellung der Patientin) sieht man an der betreffenden Stelle eine etwa bohnengroße Narbe.

II. 2./VI. 1912. Patientin P., 49jährige Frau. Anamnestisch keine nennenswerte Erkrankung, keine erbliche Belastung. Seit dem 23. Lebensjahre verheiratet, im 25. Lebensjahre 1 gesundes Kind. In ihrem 28. Lebensjahre litt ihr Mann an einem Geschwür am Genitale (Angabe



unsicher; vielleicht Ulcus mixtum?) und nach einem Jahre bekam er über den ganzen Körper einen papulösen Ausschlag, der unter nicht näher angegebener Behandlung bald wieder abheilte. Bei der Frau war in dieser Zeit von einem Ausschlage oder sonstigen Veränderungen nichts bemerkbar. Im 30. Lebensjahre abortierte sie im 6. Monat, im 31. Lebensjahre im 8. Monat. Im 35. Lebensjahre hatte sie ein schwächliches Kind geboren, welches aber auch bald nach der Geburt starb. Seitdem keine Schwangerschaft mehr. Im 45. Lebensjahre bemerkte die Patientin an ihrem linken vorderen Unterschenkel eine wenig schmerzhafte Anschwellung, die allmählich größer wurde und nach einem Jahre nach Applikation einer von einem Arzte verschriebenen Salbe etwas zurückging. Im 48. Lebensjahre trat an derselben Stelle die Anschwellung wieder auf und Ende Mai d. J. brach sie auf und wurde geschwürig. Anfang Juni suchte Patientin die hiesige Hautklinik auf, wo die krankhafte Stelle als Gumma diagnostiziert wurde. Wassermannsche Reaktion war positiv.

Dieser Patientin injizierte ich am 4. Juni filtrierten Luesextrakt und Spirochaeten-Reinkultur-Extrakt (abgetötet). Temperatur am nächsten Tage mittags 38·0, sonst ohne Besonderheiten. Nach 5 Tagen an den Impfstellen sehr starke Induration und geringe Rötung. Am 6. Tage beide Impfstellen papelartig erhaben, keine Fluktuation. Am 7. Tage die mit Lues-Leberextrakt geimpfte Stelle durchgebrochen und kleine Geschwürsbildung. Am 8. Tage die mit Spirochaeten-Kultur geimpfte Stelle pustulös und am 10. Tage ebenfalls Durchbruch und Geschwürsbildung.

Die Gestalt der Geschwüre ist unregelmäßig oval, Rand infiltriert; sie haben das Aussehen von gummösen Hautgeschwüren. Nach 4 Tagen unverändert. Nun Injektion von 606, worauf diese Geschwüre und auch das Geschwür am Unterschenkel zurückgingen.

Die Kontrollstellen, welche mit Normal-Extrakt und Nährbodenmaterial geimpft wurden, zeigten außer geringer entzündlicher Rötung, welche aber schon nach 3 Tagen verschwunden war, keine Erscheinungen.

Man kann aus diesen zwei Beobachtungen ersehen, daß abgetötete Spirochaeten und ihre von ihnen ausgehenden „Toxine“ (filtrierter Luesleber-Extrakt) bei Menschen im tertiären Stadium gummaähnliche Geschwüre bilden können.

III. Teil: Anaphylatoxinbildung.

A. Anaphylatoxinbildung der Luessera mit Syphilisgewebe-Extrakt.

Nach den im vorigen Kapitel näher beschriebenen Untersuchungen habe ich weitere Anaphylaxie-Studien angestellt,



bezw. versucht, die anaphylaktisierenden Stoffe in vitro zu gewinnen.

Um dieser Frage näher zu treten, machte ich Versuche, indem ich Luesserum stets von serologisch positiv reagierenden Patienten mit meinem Luesleberextrakt zu gleichen Teilen mischte und nach einer zwei Stunden langen Digerierung bei 37° C einem Meerschweinchen intravenös injizierte.

Als Beispiel gebe ich folgendes Versuchsprotokoll:

Meerschweinchen Nr. 1, 220 *g*. 19./IV. intravenöse Injektion einer Mischung von inaktiviertem Luesserum von III. Stadium mit Syphilisextrakt aa 0·5. Nach 2 Minuten starke Krämpfe, Harn- und Kotlassen, nach 10 Minuten Exitus.

Temperatur:	Vor der Injektion	12·00 Uhr	37·9	
	Nach „ „	12·05 „	32·3	
	„ „ „	12·10 „	28·0	(Tod)

Sektion: Typische Lungenblähung.

In dieser Weise wurden untersucht:

Lues I Seren	6	davon erzeugten Anaphylaxie (Bei Mischung mit Luesextrakt und intravenös. Injektion bei Meerschweinchen.)	1 leichte Symptome
Lues II Seren	14	„ „	4 schwere Symptome 8 leichte
Lues III Seren	6	„ „	5 (tot) 1 leichte
Lues lat. Seren	2	„ „	1 schwere Symptome
Tabes-Seren	1	„ „	1 schwere Symptome aber nicht tot

Es ergibt sich also daraus die interessante Tatsache, daß je älter der Krankheitsprozeß ist, von dem das Serum stammt, desto häufiger und schwerer die anaphylaktischen Erscheinungen auftreten.

Kontrollversuche für die beschriebenen Experimente wurden folgende angestellt:

1. Inaktiviertes Luesserum (dasselbe wie beim vorigen Experiment) + Normalleberextrakt.

2. Inaktiviertes Normalserum (W.-R. negativ) + Luesleberextrakt.

3. Inaktiviertes Normalserum + Normalleberextrakt.



4. Inaktiviertes Luesserum + inaktiviertes Normalserum.
5. Luesserum allein.
6. Normalserum allein.
7. Luesextrakt + Normalextrakt.
8. Luesextrakt allein.
9. Normalextrakt allein.

Kontrollversuch I (Luesserum allein).

Ich injizierte 1·0 *ccm* von dem Serum, das bei dem vorigen Versuche (bei Mischung mit Luesextrakt) anaphylaktische Erscheinungen erzeugt hatte, um zu sehen, ob Luesserum allein toxische Erscheinungen erzeugen könne. Auf diese Weise wurden 9 der betreffenden Seren untersucht. Es erzeugen Luessera allein in der Dosis von 1·0 keinerlei Erscheinungen, während sie in einer Mischung von nur 0·5 Syphilisleberextrakt starke anaphylaktische Erscheinungen hervorrufen.

Kontrollversuch II mit Syphilisleberextrakt allein (5 Versuche).

Ich injizierte filtrierten wäßrigen Syphilisleberextrakt (ich benutzte immer nur wäßerige Extrakte) in verschiedenen Dosen bei Tieren.

Extrakte allein in Dosen bis 4·0 *ccm* lösen keine Erscheinungen aus. Ich habe allerdings hierbei einigemal Temperaturerniedrigungen bei diesen Versuchen beobachtet, möchte aber hierzu bemerken, daß der Temperatursturz als spezifisches anaphylaktisches Symptom, wie H. Pfeiffer, Mita und andere Autoren annehmen, nicht zu bezeichnen ist, da ich bei intravenöser Injektion von 1·0 physiologischer Kochsalzlösung (0·85%) ebenfalls Temperatursturz beobachtet habe. Der Temperatursturz ist also nicht ein reines anaphylaktisches Symptom, sondern nur eine Begleiterscheinung der Anaphylaxie. Ich werde darauf noch in späteren Arbeiten zurückzukommen haben.

Kontrollversuch III mit Normalserum allein (5 Versuche).

Resultat stets vollkommen negativ.



Kontrollversuch IV mit Luesserum plus Normalextrakt (3 Versuche).

Zu diesen Versuchen benutzte ich Luesseren, die bei den Experimenten, die unter A angegeben sind, Anaphylaxie erzeugten. Dieselben wurden mit Normalleberextrakt zu gleichen Teilen gemischt, bei 37° C digeriert und intravenös injiziert. Erscheinungen traten aber nicht auf.

Kontrollversuch V mit Normalserum plus Luesextrakt (2 Versuche).

Hier benutzte ich Normalsera, die ich bei Kontrollversuch 3 schon gebrauchte (Ekzemkranke), und welche mit Luesleberextrakt $\overline{aa}$ gemischt, 3 Stunden lang bei 37° C digeriert und intravenös injiziert wurden. Keine Erscheinungen.

Kontrollversuch VI mit Normalextrakt allein (2 Versuche).

Keine Erscheinungen.

Kontrollversuch VII, Luesserum plus Normalserum (1 Versuch).

Luesserum von dem in Tabelle A unter Nr. 1 angegebenen Patienten und Normalserum von Kontrollversuch III Nr. 2 zu gleichen Teilen gemischt und intravenös 1·0 *ccm* injiziert, ergibt keine Erscheinungen.

Kontrollversuch VIII mit Normalextrakt plus Luesleberextrakt (1 Versuch).

Außer Temperatursturz um 2° keine Symptome.

Was die Mengenverhältnisse anbelangt, bei denen die Symptome der Anaphylaxie am ehesten ausgelöst werden können, so ergab sich, daß bei Injektionen von Mischungen von 0·5 Serum mit 0·5 Extrakt das Krankheitsbild beginnt, während nach Injektionen geringerer Mengen keine oder nur ganz schwache Symptome ausgelöst werden.

Bei solchen Seren, die in Dosen von 0·5—1·0 plus 0·5 bis 1·0 Extrakt keine Anaphylaxie erzeugten, konnte auch



durch Steigerung der Dosen (1·5 Serum plus 1·5 Extrakt) ein positives Resultat nicht erzielt werden.

Wie man also aus den vorstehenden Experimenten und Kontrollversuchen ersehen kann, kann ein Gemisch von Luesserum und wässrigem Luesextrakt, welches eine gewisse Zeit bei 37° C digeriert und dann Meerschweinchen intravenös injiziert wird, bei denselben anaphylaktische Symptome erzeugen und zwar werden die Anaphylaxieerscheinungen mit Lues I und II Seren seltener ausgelöst als durch Lues III Seren.

Ich habe nun versucht, ob man durch Zusatz von Komplement auch bei Serum von Lues I und Lues II in vitro häufiger Anaphylatoxinbildung hervorrufen kann.

Ich habe Luesserum mit Luesextrakt gemischt, bei 37° C 24 Stunden sehen lassen, dann mit 4 *ccm* Komplement versetzt und wieder 2 bis 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde es den Tieren intravenös injiziert. Fast bei allen Tieren traten anaphylaktische Symptome auf.

Ein Protokoll eines von 9 entsprechenden Versuchen ist folgendes:

Meerschweinchen Nr. 1, 200 *g*, 2 *ccm* Serum von Lues II (welches bei früherer Prüfung keine anaphylaktische Symptome verursacht hatte), wurde mit 2 *ccm* Luesleberextrakt gemischt, 24 Stunden bei 37° C stehen gelassen, mit 4 *ccm* frischem Komplement versetzt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und 4·0 der Mischung intravenös injiziert. Sofort nach der Injektion Krämpfe, Zuckungen, Parese, Dyspnoe. Temperatursturz um 4·5°. Nach 3 Stunden Erholung.

Man ersieht also, daß Luesseren von Lues I und II durch Zusatz von Komplement zu der Mischung Serum plus Extrakt häufiger Anaphylaxie auslösen, als dies (wie bei den früheren Versuchen) ohne Komplementzusatz der Fall war.

Kontrollen zu diesen Versuchen:

1. Serum plus Extrakt ohne Komplementzusatz.
2. Komplement mit Luesserum allein.
3. Komplement mit Luesleberextrakt allein.

4. Komplement mit Normalserum.
5. Komplement mit Normalleberextrakt.
6. Komplement mit Luesserum-Normalleberextraktgemisch.
7. Komplement mit Normalserum-Normalleberextrakt.
8. Komplement mit Normalserum-Luesleberextrakt.
9. Komplement mit Normalserum-Luesserum.

Alle diese Kontrolluntersuchungen ergaben ein negatives Resultat. — Nie traten Anaphylaxieerscheinungen auf.

Wir kommen also zu dem Schlusse: Gemische von Luesseren mit Luesorganextrakten erzeugen nach intravenösen Injektionen bei Meerschweinchen Anaphylaxie, und zwar um so öfter, je älter die Lues ist; durch Zusatz von Meerschweinchenkomplement zu der Mischung Luesserum plus Extrakt kann auch bei frischerer Lues häufiger Anaphylatoxin gebildet werden.

B. Anaphylatoxinbildung mit Spirochaeta pallida-Reinkulturen aus menschlichen Luesprodukten.

Zu diesen Versuchen benutzte ich die 5. Generation einer Spirochaeten-Reinkultur, die dreimal mit 0·85%iger Kochsalzlösung gewaschen und dann zentrifugiert wurde. Der Bodensatz wurde 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt, dann mit Komplement versetzt, wieder 2 bis 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt und abermals zentrifugiert. Es wurde davon sowohl Abguß wie nochmals mit Komplement versetzter Bodensatz (Spirochaetenleiber) intravenös injiziert. Bei beiden Injektionsmitteln trat, wie aus nachstehenden Protokollen ersichtlich ist, Anaphylatoxinbildung auf.

Meerschweinchen Nr. 1, 220 *g*. Injektion von 4 *ccm* Abguß aus 5 Ösen des ersten Bodensatzes mit 4 *ccm* Komplement nach 24stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Nach fünf Minuten heftige Krämpfe, Umfallen, agonale Atmung. Nach weiteren 5 Minuten etwas Erholung, aber noch starke Zuckungen und Krämpfe. Nach 25 Minuten Exitus. Temperatursturz 4·9°. Sektionsbefund: Lungenblähung, Anämie.



Meerschweinchen Nr. 2, 250 *g*. Injektion von dem Bodensatz aus der Mischung von 4 *ccm* frischem Komplement nach 4 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Sofort starke Krämpfe, Hüpfen, Umfallen, agonale Atmung. Temperatursturz 4·5°, nach 5 Stunden Tod. Sektionsbefund: Lungenblähung, Anämie.

Meerschweinchen Nr. 3, 160 *g*. Material wie bei Tier 1, aber aus nur 4 Ösen Bodensatz gewonnen. Sofort nach der Injektion starke Krämpfe, Zuckungen, Harn- und Kotlassen. Temperatursturz 3·0°. Nach 2 Stunden etwas erholt, aber immer noch gelähmt. Nach 5 Stunden Tod. Typischer Sektionsbefund.

Meerschweinchen Nr. 4, 210 *g*. Injektionsmaterial Bodensatz aus Mischung für Tier 3 in 4 *ccm* frischem Komplement 2 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. 5 Minuten nach der Injektion starke Krämpfe, Hüpfen, agonale Atmung. Temperatursturz 3°. Nach 3 Stunden Tod. Typischer Sektionsbefund.

Wie man also aus obigen Experimenten ersieht, erzeugen auch Spirochaeten-Reinkulturen nach Zusatz von Komplement anaphylaktische Erscheinungen, und zwar die Spirochaeten sowohl (Bodensatz), als auch die von ihnen produzierten Gifte (Abguß).

Um nicht etwaigen Täuschungen zum Opfer zu fallen, machte ich folgenden Kontrollversuch mit Nährbodenmaterial. Zu diesen Versuchen benutzte ich Pferdeserum als Nährboden. Ich untersuchte auch, ob etwa die Partikelchen des Nährbodens anaphylaktische Symptome verursachen können. Das Injektionsmaterial stellte ich in folgender Weise her: 10 Ösen des gallertartig erstarrten Nährbodenmaterials (Pferdeserum) wurden im Achatmörser fein zerrieben, mit 4 *ccm* Komplement versetzt, 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen, zentrifugiert. Davon wurden wieder Abguß und auch Bodensatz intravenös injiziert. Nachstehend die Protokolle des Versuches:

Meerschweinchen Nr. 5, 220 *g*. Intravenöse Injektion von 4 *ccm* des wie vorstehend gewonnenen Abgusses. Außer Temperatursturz um 2·5° keine Erscheinungen.

Meerschweinchen Nr. 6, 210 *g*. Injektion von Bodensatz aus obigem Material in 4 *ccm* Komplement, nur 4 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Temperatursturz 2·6°, sonst keine Erscheinungen.

Aus obigen Versuchen ist also zu ersehen, daß Nährbodenmaterial **ohne** Spirochaeten nach Komplementzusatz keine Anaphylatoxinbildung erzeugt.



Ferner stellte ich auch noch Versuche an, **ob aus frischem Spirochaeta pallida-haltigem Material Anaphylatoxin zu bilden ist.** Zu diesem Zwecke exstirpierte ich den etwa daumenkuppengroßen Primäraffekt eines Kaninchenhodens (5 Wochen nach der Impfung), der im Mörser fein zerrieben und durch Papierfilter filtriert wurde. (Bei Dunkelfelduntersuchung fanden sich im Filtrat reichlich Spirochaeten vor.) Das Filtrat wurde zentrifugiert (im Zentrifugat ebenfalls zahllose Spirochaeten vorhanden), dreimal mit Kochsalzlösung gewaschen und im Eisschrank aufbewahrt. Mit diesem so zubereiteten Material habe ich nachstehende Versuche angestellt.

Meerschweinchen Nr. 7, 220 *g*. 5 Ösen obigen Materials wurden mit 4 *ccm* Komplement versetzt, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, zentrifugiert und dann der Abguß intravenös injiziert. Sofort starke Krämpfe, Hüpfen, Zuckungen, Umfallen, Kot- und Harnlassen. Nach 3 Stunden etwas Erholung. Nach 10 Stunden Tod. Sektionsbefund: Lunge nicht so stark aufgebläht, aber sehr anämisch.

Meerschweinchen Nr. 8, 210 *g*. Bodensatz aus Zentrifugat wie für Tier 7 mit 4 *ccm* Komplement nur 4 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Intravenöse Injektion. Sofort Hüpfen, Umfallen, Harnlassen. Temperatursturz 5·5°. Nach 10 Minuten Tod. Typischer Sektionsbefund.

Kontrollversuch mit normalem Kaninchenhodenextrakt.

Herstellung wie bei Lues-Hodenextrakt geschildert.

Meerschweinchen Nr. 9, 230 *g*. Intravenöse Injektion des Abgusses. Außer Temperatursturz um 1·5° keine Symptome.

Meerschweinchen Nr. 10, 210 *g*. Injektionsmaterial Bodensatz mit 4 *ccm* Komplement durch 4 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach intravenöser Injektion Temperatursturz um 3·5°, sonst keine Erscheinungen.

Kontrollversuch mit Kochsalzaufschwemmung von Spirochaeten-Reinkulturen und Spirochaeten von Kaninchensyphilis ohne vorherige Digerierung mit Komplement.

Meerschweinchen Nr. 11, 180 *g*. Abguß. Herstellung des Materials wie bei Nr. 1, nur mit 0·85%iger Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Nach intravenöser Injektion außer Temperatursturz um 1·5°, keinerlei Erscheinungen.

Meerschweinchen Nr. 12, 200 *g*. Bodensatz aus vorigem Material, jedoch nur 4 Stunden in Zimmertemperatur aufbewahrt. Temperatursturz 1·6°, sonst keine Erscheinungen.



Meerschweinchen Nr. 13, 220 *g*. Abguß. Herstellung des Injektionsmaterials wie bei Nr. 7, aber mit 0·85%iger Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Nach intravenöser Injektion Temperatursturz um 3·5°, sonst keine Symptome.

Meerschweinchen Nr. 14, 210 *g*. Behandlung wie bei Nr. 13, aber Injektionsmaterial aus Bodensatz, jedoch nur 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Temperatursturz 3·5°. Keine Erscheinungen.

Aus obigen Versuchen ergibt sich also, daß man auch aus gezüchteten Spirochaeten oder Material von luetischen Produkten durch Digerierung mit Meerschweinchenkomplement das Anaphylatoxin gewinnen kann.

Literatur.

1. Meirowsky. Über die diagnostische und spezifische Bedeutung der v. Pirquetschen Hautreaktion. (Beitrag zur Kenntnis der Tuberkulose der Haut.) Archiv für Derm. u. Syph. 1909. Bd. XCIV.

2. Tedeschi. Über Kutis- und Ophthalmoreaktion bei Syphilis. Gazz. degli asped 1908, Nr. 59 und Münchner medizin. Wochenschrift 1908. p. 2200.

3. Nobl. Kutireaktion mit wäßrigem und alkoholischem Extrakt. Archiv für Derm. und Syph. Bd. XCIX. p. 427.

4. Ciuffo: Tentativi du cuti ed oftalmoreazione nella sifilide. Giornal. ital. della mall. ven. e della pelle 1909. p. 170.

5. Nicolas, Favre und Gauthier. Comptes rend. d. l. Soc. de Biol. de Paris 12. Febr. 1910.

6. Bruck C. cf. Beitr. zur Path. und Therap. der Syph. Herausg. von A. Neisser. 1911.

7. Jadassohn. Indurierte (tert.) Pseudoschanker. IX. Kongreß der Deutschen derm. Gesellschaft, Bern 1906. p. 309.

8. — Syphilidologische Beiträge. Archiv für Derm. und Syphilis 1907. Bd. LXXXVI. p. 45.

9. Noguchi. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 45, p. 2372. Journal of experimental medicine, Dezember 1911.

10. Bertin und Le Bruyant. Compt. ren. d. l. Soc. de Biol. de Paris, 9. April 1910.

11. Loeper, Desbous und Dureaux. Sociéte de Hôpitaux. Januar 1911.

12. Fontana. Dermatolog. Wochenschrift 1912. Bd. LIV. Nr. 4, p. 109—113.



13. Nobl und Fluß. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 13.

14. Kämmerer, H. Diagnostische Intrakutanreaktion mit Spirochaetenextrakt. Münchn. med. Wochenschr. 1912. Nr. 28.

15. Noguchi. Die experimentelle Syphilisforschung mit besonderem Bezug auf die Spirochaeta pallida. Journal amer. med. assoc. 20. April 1912. Ref. Derm. Wochenschr. 1912. Nr. 47.

16. Orleman Robinson Daisy. Die diagnostische Bedeutung der Noguchi-Luetin-Reaktion in der Dermatologie. The Journal of cutan. diseases incl. Syph. Juli 1912. Ref.: Derm. Woch. 1912, Nr. 36, p. 1134.

17. Howard Fox. Erfahrungen mit Noguchis Luetin-Reaktion. The Journal of cutan. dis. i. S. August 1912. Ref.: Dermatol. Wochenschrift 1912, Nr. 44.

18. Bellantoni. Serodiagnose und Kutireaktion für die Syphilisdiagnose. Gazz. degli asped. 1912, Nr. 24. Ref.: Dermat. Wochenschrift 1912, Nr. 48.

19. Gradwohl. Die Luetinprobe der Syphilis. Vorläufiger Bericht über 44 Fälle. Med. Record, 25. Mai 1912.

20. Fontana Artur. Über die Diagnose der Lues durch die Intradermoreaktion. Zentralbl. f. Bakt. Bd. LIII, Mai 1912, Nr. 1.

21. Uhlenhuth, Mulzer und Koch, M. Über die histologischen Veränderungen bei der experimentellen Kaninchensyphilis. Deutsche med. Wochenschrift 1912, Nr. 23.

22. Wassermann. Erklärung der tertiären Lues als Allergieerscheinung. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 48, p. 1982.

23. Landsteiner, K. Immunität und Serodiagnostik bei menschlicher Syphilis. Zentralblatt f. Bakt. (Ref.) Bd. XLI. 1908, p. 785.

S. ferner Literatur bei:

24. Neisser, A. Beitr. zur Path. u. Therap. d. Syphilis. Springer, Berlin. 1911.

Mitteilung aus Statens Seruminstitut (Direktor: Dr. med. Thorvald Madsen) und dem pathologisch-anatomischen Institut des Kommunehospital (Prosektor: Dr. med. Victor Scheel) in Kopenhagen.

Die Bedeutung der Wassermannschen Reaktion mit Leichenblut ausgeführt.[1]

Von

Harald Boas,
Privatdozent, I. Assistenzarzt am Rudolph Berghs-Hospital.

und

Hjalmar Eiken,
ehem. Assistenzarzt am path.-anatom. Institut des Kommunehospitals.

Schon 1908, zu einer Zeit, als die große Bedeutung der Wassermannschen Reaktion für die Klinik eben anerkannt worden war, kam mehreren Forschern der Gedanke, daß die Reaktion auch in der pathologischen Anatomie verwendbar sein müsse. Es kommt ja nicht so selten vor, daß man an dem Sektionstisch einer vorhandenen Veränderung zweifelnd gegenübersteht und nicht zu entscheiden wagt, ob sie in Syphilis ihre Ursache hat oder nicht. Nicht einmal mit Hilfe des Mikroskopes gelingt es immer, mit vollkommener Sicherheit die Diagnose Syphilis aufzustellen. Wäre nun die Wassermannsche Reaktion, an Leichenblut angestellt, ebenso spezifisch, wie sie sich erwiesen hatte, wenn sie an lebenden Patienten vorgenommen wurde, so würde dies für die pathologische Anatomie ein großer Gewinn sein. Die ersten, die auf diesem Gebiet Untersuchungen ausführten, waren Much und Fraenkel[2]) sowie Pick und Proskauer[3]). Sie fanden, daß die Wassermann-Reaktion sehr zuverlässige Resultate ergab, wenn sie an Leichenblut angestellt wurde, und daß das Ergebnis die herrschende Auffassung der Mesaortitis fibrosa, Aneurisma aortae etc. als syphilitisches Leiden bestätigte. Spätere Untersucher gelangten hingegen zu davon recht verschiedenen Ergebnissen.

[1]) In verkürzter Fassung als Vortrag gehalten in der Biologisk Selskab in Kopenhagen am 14. Nov. 1912.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 12 und 48.

[3]) Med. Klinik. 1908. Nr. 15.

Besonders äußern Krefting,[1]) de Besche[2]) und Bruck[3]) sich entschieden gegen die Anwendung der Wassermannschen Reaktion bei Leichenblut, indem sie eine sehr beträchtliche Anzahl positiver Reaktionen finden in Fällen, wo nicht die geringste Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Syphilis vorlag. Von Bruck stammt die bekannte Äußerung, daß „die Wassermann-Reaktion eine biologische, keine kadaveröse Erscheinung ist". Ein Reihe von anderen Untersuchern nehmen indes eine kaum so ablehnende Stellung ein. Seligmann und Blume,[4]) Nauwerck und Weichert,[5]) Lubarsch,[6]) Lucksch,[7]) Gruber,[8]) v.Werdt,[9]) Schmidt,[10]) Reinhardt,[11]) Löhlein[12]) etc. finden als durchgehende Regel die meisten positiven Reaktionen bei Syphilitikern, aber doch auch eine Anzahl bei Patienten, bei denen vermeintlich keine Syphilis vorliegt. Die jetzt allgemein herrschende Ansicht dürfte die sein, daß positive Wassermann-Reaktion in Leichenblut nur relativen Wert hat, indem sie dann und wann auch bei Nicht-Syphilitikern auftreten kann, wenn sie auch vorwiegend häufig bei Syphilitikern vorkommt.

Um zu untersuchen, ob wir mittels des in Statens Seruminstitut angewandten quantitativen Untersuchungsverfahrens[13]) neue Aufklärung über diese Frage erzielen könnten, haben wir in etwa einem Jahr an allen Leichen, die im Sektionssaal des Kommunehospital obduziert wurden, systematisch Wassermann-Reaktionen angestellt. Wir erlauben uns, dem Prosektor Scheel unseren besten Dank zu sagen für die uns gebotene Gelegenheit, das große Material verwerten zu können. Das Blut wurde entweder der V. femoralis oder dem Herzen entnommen und die Wassermannschen Reaktionen in der üblichen Weise angestellt mit Serum in abnehmenden Dosen und mit alkoholischem Extrakt aus Menschenherz als Antigen. Das Resultat ist aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich.

---

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 8.
[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 26.
[3]) Die Serodiagnose der Syphilis. Berlin 1909.
[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 24.
[5]) Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 45.
[6]) Jahreskurs für ärztliche Fortbild. 1911. Jan.
[7]) Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 45.
[8]) Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 25.
[9]) Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte. 1911.
[10]) Deutsche med. Wochensckr. 1912. Nr. 17.
[11]) Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 36.
[12]) Fol. serol. Bd. IV. H. 3.
[13]) Boas. Die Wassermannsche Reaktion. L. Karger. Berlin 1911.

540 Fälle.

142 waren faul oder bei der Inaktivierung koaguliert.

25 eigenhemmend.

Rest 373 Fälle.

0·2 *ccm* Serum als Ablesungsdosis (die gewöhnlich verwendete Dosis).

33 + W. + syphilitische Organveränderungen oder Syphilis in der Anamnese.

4 0 W. + syphilitische Organveränderungen.

9 0 W. 0 syphilitische Organveränderungen + Syphilis in der Anamnese.

25 + W. 0 Syphilis.

1 + W. Narkoseserum, 0 Syphilis.

301 0 W. 0 Syphilis.

Von den 540 Fällen waren 142 faul oder bei der Erwärmung auf 56⁰ koaguliert. Von den übrigen waren nicht weniger als 25 eigenhemmend. Dies ist eine Erscheinung, auf die schon mehrere frühere Untersucher hingewiesen haben (Gruber, Schmidt u. a.). Während die Eigenhemmung im Blut von lebenden Patienten zu den allergrößten Seltenheiten gehört, erscheint sie also im Leichenblut 25 mal unter ca. 400 Fällen. Unter den übrigen 373 Patienten wurde bei 33 positive Wassermann-Reaktion gefunden, wo entweder typische syphilitische Organveränderungen vorlagen, oder Organveränderungen, welche man auf Syphilis zurückführen zu können glaubt, oder endlich Syphilis in der Anamnese.

In 4 Fällen wurden syphilitische Organveränderungen, aber keine Wassermann-Reaktion gefunden. In einem dieser Fälle handelte es sich um einen Patieten mit Aorta-Aneurisma und syphilitischer Aortitis. Vor einem Monat hatte er zu seinen Lebzeiten positive Wassermann-Reaktion gehabt und hatte darauf eine spezifische Behandlung mit Schmierkuren durchgemacht. Daß ein solcher behandelter Patient keine positive Wassermann-Reaktion ergibt, stimmt genau mit den Verhältnissen, die man bei behandelten lebenden Patienten findet. In dem zweiten Falle wurde bei der Sektion ein typisches Hepar lobatum festgestellt; es wurden jedoch nur harte, zikatrizielle Veränderungen, nirgends aber frische Prozesse nachgewiesen. Daß ein derartiger, abgelaufener syphilitischer Prozeß auf dem Sektionstisch negative Wassermann-Reaktion ergibt, ist ebenso wenig auffällig, wie daß ein syphilitischer Patient mit Zikatrizen in der Haut nach abgelaufenen ulzerativen Syphiliden negative Wassermann-Reaktion ergibt. Der dritte Patient wurde mit syphilitischer Aortitis und Aorta-Aneurisma moribund in das Hospital eingebracht; der Tod trat unmittelbar nach der Einbringung ein, so daß zum Aufnehmen einer



Anamnese, keine Gelegenheit gegeben war. Es liegen somit keine Aufklärungen über frühere Behandlung vor, so daß dieser Fall unentschieden bleiben muß. Bei dem vierten Patienten wurde ein Gumma in der einen Niere gefunden, daneben Hepar lobatum. Der Patient war nie vorbehandelt. Dies war ein Fall, indem man an dem lebenden Patienten positive Wassermann-Reaktion erwartet haben würde, indem das Fehlen der Wassermannschen Reaktion bei unbehandelter aktiver Syphilis hier zu den allergrößten Seltenheiten gehört. Wir können somit die von Krefting geäußerte Vermutung nicht bestätigen, daß man im Leichenblut vielleicht immer positive Wassermann-Reaktion finden wird bei syphilitischen Veränderungen.

Bei 9 Patienten lagen anamnestische Nachrichten vor über früher vorhandenem Syphilis, aber keine Organveränderungen und keine Wassermannsche Reaktion. Dies ist eine Erscheinung, die mit dem, was man bei lebenden Patienten finden kann, vollkommen übereinstimmt.[1])

Außerdem wurde positive Wassermann-Reaktion in 26 Fällen gefunden, wo weder anamnestisch noch objektiv irgendwelche Anzeichen von Syphilis festgestellt wurden. Eine dieser positiven Reaktion betraf einen Patienten, der 2 Tage früher mit Chloroform narkotisiert worden war. Da Narkosesera auch bei lebenden Patienten ab und zu positive Reaktion bei Nicht-Syphilitikern ergeben (Wolfsohn, Reicher, Rosenthal, Boas und Th. Petersen), kann dieser Fall nicht der Untersuchung im Leichenblut zur Last gelegt werden. Es leuchtet aber unmittelbar ein, daß eine Reaktion, die in einem Kontrollmaterial von 326 Patienten[2]) nicht weniger als 25 mal positiven Ausfall hat, nur sehr geringen praktischen Wert hat; im Vergleich dazu bedenke man z. B., daß Boas[3]) in einem Kontrollmaterial von 1033 lebenden Patienten nur einmal positive Wassermann-Reaktion fand. Freilich hat man bei der Untersuchung auf dem Sektionstisch nicht die Möglichkeit, eine genaue Anamnese mit Bezug auf die Syphilis aufzunehmen, wie man denn auch den weiteren Verlauf der Krankheit der Patienten nicht beobachten kann. Trotzdem ist die Zahl — 25 — viel zu hoch, als daß man die positiven

[1]) Es wurde also bei 46 von 373 Patienten, d. h. bei mehr als 12% anamnestisch oder objektiv Syphilis konstatiert. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß das Material ausschließlich aus einer großen Stadt stammt. In dem von Prof. Fibiger veröffentlichten Bericht (Hospitalstidende 1912, Nr. 40) wurde nur in 9% der Fälle Syphilis gefunden; aber das Material des Rigshospitals stammt aus dem ganzen Land, nicht aus Kopenhagen allein her.

[2]) 373 ÷ (46 Syphilitiker + 1 narkotisierter Patient).

[3]) l. c.

Reaktionen auf das Vorhandensein einer nicht erkannten, latenten Syphilis zurückführen dürfte. Unsere Resultate stehen somit im großen und ganzen mit denen Brucks und Kreftings im Einklang, die wegen der großen Zahl der nichtspezifischen Reaktionen erklären, daß die Reaktion an Leichenblut angestellt weniger verwendbar ist.

Untersucht man jedoch die quantitativen Verhältnisse der positiven Reaktionen, so wird man einen sehr bedeutenden Unterschied finden zwischen der Stärke der Reaktionen bei Syphilitikern und Nicht-Syphilitikern (vgl. die nachstehende Tabelle).

Vergleicht man diese beiden Reihen von Reaktionen, so springt der Unterschied sofort in die Augen. Während die nicht-syphilitischen Reaktionen fast nur bei der ersten Dosis, 0·2 *ccm* eintreten (totale oder partielle Hemmung), findet man bei weitem die Mehrzahl der Reaktionen bei Syphilitikern noch mit 0·1 *ccm*, eine beträchtliche Anzahl sogar in noch kleineren Dosen. Dies ist eine Erscheinung, die bisher nicht scharf genug hervorgehoben worden ist. Die praktische Konsequenz, die man aus diesem Unterschied in der Stärke der Reaktionen ziehen kann, ist, daß man statt 0·2 *ccm* als Ablesungsdosis 0·1 *ccm* gebrauchen sollte. Das Ergebnis wird dann ein ganz anderes (vgl. die nachstehende Tabelle).

0·1 *ccm* Serum als Ablesungsdosis.

26 + W. + syphilitische Organveränderungen oder Syphilis in der Anamnese.

9 0 W. + syphilitische Organveränderungen.

11 0 W. 0 syphilitische Organveränderungen + Syphilis in der Anamnese.

3 + W. 0 Syphilis.

1 + W. Narkoseserum 0 Syphilis.

323 0 W. 0 Syphilis.

Man sieht hieraus, daß von aus 25 nichtspezifischen Reaktionen nunmehr nur 3 übrig bleiben.[1]) Dieze Zahl, 3 unter 326 Kontrollpatienten, ist so niedrig, daß man, ohne die Tatsachen zu vergewaltigen, berechtigt sein dürfte, diese Patienten mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit als latent syphilitisch anzusehen. Wie schon eben erwähnt, ist es ganz unmöglich, auf die Anamnese näher einzugehen sowie den Patienten im weiteren Verlauf der Krankheit zu beobachten. Wenn man in einer großen Hospitalabteilung systematisch an

[1]) Man bedenke, daß die Reaktion 80.100 (Ps. Nr. 4 mit Sepsis) als negativ gerechnet wird; erst die Reaktion 60.100 ist als positiv anzusehen.



Nicht-Syphilitiker				
Art der Krankheit	Stärke der Hämolyse mit Serum in ccm			
	0·2	0·1	0·05	0·025
Cancer ventriculi	0	0	35	100
Endokarditis	0	0	80	100
Cancer oesophag.	0	45	100	
Sepsis	0	80	100	
Meningitis tuberculosa	0	100		
Sarcoma pelvis	0	100		
Nephritis	0	100		
Cancer ventriculi	0	100		
Gangraena pedis	0	100		
Perikarditis	0	100		
Endokarditis	0	100		
Nephritis	16	100		
Phthisis	20	100		
Arteriosklerosis	20	100		
Cancer vesicae felleae	25	100		
Peritonitis	25	100		
Mb. cordis mitralis	25	100		
Phthisis	30	100		
„	30	100		
„	30	100		
„	35	100		
„	35	100		
Appendicitis	55	100		
Endokarditis	60	100		
Symphysis pericard.	60	100		

Syphilitiker							
Art der Krankheit	Stärke der Hämolyse mit Serum in ccm						
	0·2	0·1	0·05	0·025	0·01	0·005	0·0025
Mesaortitis fibrosa	0	0	0	0	0	50	100
"	0	0	0	0	85	100	
"	0	0	0	0	100		
Periostitis syphil. .	0	0	0	0	100		
Orchitis fibrosa . .	0	0	0	0	100		
Mesaortitis fibrosa	0	0	0	20	100		
"	0	0	0	35	100		
"	0	0	10	100			
Syphilis congenita	0	0	10	100			
Mesaortitis fibrosa	0	0	25	100			
"	0	0	30	100			
Myelomening. syph.	0	0	40	100			
Aneurisma aortae .	0	0	40	100			
Orchitis fibrosa .	0	0	45	100			
Mesaortitis fibrosa	0	0	45	100			
"	0	0	50	100			
"	0	0	50	100			
"	0	0	60	100			
Hepar lobatum. . .	0	0	80	100			
Orchitis fibrosa .	0	0	80	100			
Mesaortitis fibrosa	0	0	100				
"	0	0	100				
Ozaena	0	25	100				
Syphilis latens . .	0	60	100				
Mesaortitis fibrosa	0	60	100				
Aneurisma aortae .	0	60	100				
Mesaortitis fibrosa	20	100					
"	30	100					
"	40	100					
Syphilis latens . .	50	100					
"	50	100					
Tabes dorsalis . .	50	100					
Mesaortitis fibrosa	55	100					

allen Patienten die Wassermann-Reaktion anstellt, so findet man eine ganz ähnliche Anzahl scheinbar nicht spezifischer, positiver Reaktionen. Dringt man aber tiefer ein in die Anamnese dieser Patienten oder beobachtet man sie einige Zeit, so erweisen sie sich so gut wie immer doch als Syphilitiker, indem sie entweder eine frühere Infektion zugeben, oder später syphilitische Symptome zeigten. An dem Sektionstisch ist es, wie gesagt, unmöglich, solche Untersuchungen anzustellen. Wir können selbstverständlich nicht beweisen, daß diese 3 Patienten Syphilitiker waren, es scheint uns aber, daß die Wahrscheinlichkeit dafür ist. Bei einem von diesen Patienten, einer 72jährigen Frau, wurde eine verruköse Endokarditis gefunden, bei dem zweiten, einer 79jährigen Frau, ein Cancer ventriculi sowie Bronchopneumonien, bei dem dritten, einem 57jährigen Mann, ein perforierter Cancer orsophagi mit Aspirationspneumonien.

Es ergibt sich ferner aus der Tabelle, daß nur 7 von den 33 positiven Reaktionen bei Syphilitikern schwinden, wenn man 0·1 *ccm* Serum als Ablesungsdosis verwendet. Es ist natürlich ungünstig, daß mehr als $^1/_5$ der positiven Reaktion ausfällt, aber anderseits ist zu bedenken, daß der größere Teil der nichtspezifischen Reaktionen gleichzeitig verschwunden ist. Jede biologische Reaktion muß viel lieber so eingestellt sein, daß sie ab und zu bei der Krankheit fehlt, für die sie charakteristisch sein soll, wenn sie dafür nur bei dieser Krankheit eintritt, als so daß sie einen hohen Prozentsatz positiver Reaktionen bei der fraglichen Krankheit, daneben aber zugleich nicht-spezifische Reaktionen ergibt. Betrachtet man näher die Fälle, in denen die positive Wassermann-Reaktion bei Syphilitikern geschwunden ist, so wird man weiter finden, daß drei dieser 7 Fälle solche waren, in denen das Vorkommen negativer Wassermann-Reaktion sich sehr leicht erklärt. 2 von diesen dreien waren latente Syphilitiker, einer mit frischer Syphilis, vor ganz kurzer Zeit behandelt, der andere mit 30 Jahre alter Syphilis ohne syphilitische Organveränderungen; solche Fälle geben auch bei lebenden Patienten recht häufig keine positive Wassermann-Reaktion. Der dritte Patient hatte Tabes dorsalis und war längere Zeit spezifisch behandelt worden. Auch ein solcher Fall gibt oft bei lebenden Patienten negative Wassermann-Reaktion. Übrig bleiben dann 4 Fälle von nicht vorbehandelter syphilitischer Aortitis, die bei der veränderten Ablesungsdosis keine positive Wassermann-Reaktion ergeben. Mit dem oben erwähnten Fall von Gumma renis, der auch mit 0·2 *ccm* Serum negative Wassermann-Reaktion ergab, sind es im ganzen 5 Fälle unbehandelter, aktiver Syphilis, die keine Wassermannsche Reaktion

ergaben, eine Zahl, die größer ist, als man es bei der Untersuchung einer entsprechenden Anzahl lebender Patienten finden würde, bei denen nicht vorbehandelte aktive Syphilis fast stets positive Wassermann-Reaktion ergibt (jedoch mit Ausnahme der Patienten mit Indurationen). Ausbleiben der Wassermannschen Reaktion (Dosis 0·1 *ccm* Serum) an Leichenblut angestellt läßt also keineswegs auf Nichtvorhandensein einer Syphilis schließen, indem 5 Fälle nicht vorbehandelter, aktiver Syphilis in dem gesamten Material von 46 Syphilitikern keine Wassermann-Reaktion ergeben.

Da man bei der Untersuchung von Leichenblut so häufig positive Wassermann-Reaktion mit 0·2 *ccm* bei Patienten findet, bei denen vermeintlich keine Syphilis vorliegt, und da diese Erscheinung so gut wie nie bei der Untersuchung lebender Patienten angetroffen wird, so mußte man von vornherein erwarten, daß man, indem man an den Patienten vor und nach dem Tode die Wassermannsche Reaktion anstellte, eventuell dann und wann eine Verschiebung der Reaktion von negativer zu positiver beobachten könnte. Wir haben indes keine Gelegenheit gehabt, eine solche Verschiebung zu beobachten. 11 Kontrollfälle ohne Syphilis wurden kurz vor Eintreten des Todes und nach demselben untersucht; alle reagierten bei beiden Untersuchungen negativ. 7 positiv reagierende Syphilitiker reagierten positiv vor und nach dem Tode, und zwar mit so geringem Unterschied in der Stärke der Reaktion, daß er innerhalb der Grenze des Versuchsfehlers bleibt. Daß die Reaktion von negativer vor Eintreten des Todes zu positiver nach demselben übergehen kann, wurde jedoch mehrfach von früheren Untersuchern beobachtet (Lubarsch, Lucksch, Gruber, Schmidt). Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß auch das Gegenteil, daß eine positive Wassermann-Reaktion vor dem Tode in eine negative nach dem Tode übergeht, einzelne Male beobachtet wurde (vgl. den oben erwähnten Fall von Gumma renis mit Fehlen Wassermann-Reaktion).

Untersucht man die 26 Fälle, die positive Wassermann-Reaktion ergaben, so zeigt es sich, daß man bei 24 von diesen syphilitische Organveränderungen findet. Nur bei zwei wurden keine syphilitischen Organveränderungen gefunden. Einer war ein Fall frischer kongenitaler Syphilis, wo das Kind an Bronchopneumonie gestorben war. Selbst bei Kindern, die mit großen kutanen Ausbrüchen kongenitaler Syphilis sterben, also mit starker aktiver Syphilis, braucht man nicht immer makroskopische Organveränderungen zu finden, so daß dieser Fall keine Instanz gegen die Auffassung der positiven Wassermann-Reaktion als Anzeichen einer aktiven Syphilis ist. Der zweite

Patient hatte eine 18 Jahre alte Syphilis; er hatte nur schwache Wassermannsche Reaktion (0·1 60); es lagen keine Anzeichen aktiver Syphilis vor. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß es auch bei sehr sorgfältiger Untersuchung am Sektionstisch oft schwierig ist, die Möglichkeit eines vorhandenen aktiven syphilitischen Prozesses abzuweisen, z. B. in den Drüsen oder im Zentralnervensystem, welches in unserem Falle leider nicht untersucht worden war. Jedenfalls ist das Vorhandensein syphilitischer Organveränderungen bei 24 von 26 Patienten mit positiver Wassermann-Reaktion eine kräftige Stütze für die jetzt allgemein herrschende Ansicht, daß positive Wassermann-Reaktion aktive Syphilis bedeutet.

Interessant in pathologisch-anatomischer Hinsicht ist es, daß bei nicht weniger als 33 (24 + 9) von 46 syphilitischen Patienten syphilitische Organveränderungen gefunden wurden, ein Verhältnis, das die bekannten Untersuchungen Fritz Lessers bestätigt. Wenn die etwas häufiger syphilitische Veränderungen fanden als Lesser, der sie nur in etwa der Hälfte der syphilitischen Leichen fand, so beruht das vermutlich nur auf Zufall, da unser Syphilitikermaterial zu klein ist. Ebenso wie andere Untersucher müssen wir die sehr große Häufigkeit der fibrösen Mesaortitis kräftig hervorheben, die unter 46 Syphilitikern nicht weniger als 20 mal auftrat. Das häufige Erscheinen der Wassermann-Reaktion bei dieser Krankheit bestätigt die zuerst von Heiberg geäußerte Ansicht, daß diese Krankheit auf Syphilis zurückzuführen ist. Die übrigen syphilitischen Organveränderungen sind aus der obigen Tabelle ersichtlich. Nur die fibröse Orchitis wollen wir kurz besprechen. Die gewöhnliche Ansicht über die fibröse Orchitis ist ja, daß dieses Leiden in vielen Fällen auf Syphilis zurückzuführen ist, ohne daß sie jedoch irgendwie als pathognomonisch für dieses Leiden gelten könnte, indem sie auch auf Tuberkulose und in einigen selteneren Fällen auf andere Krankheiten zurückgehen kann, wie z. B. auf die Parotitis epidemica. Das Ergebnis unserer Untersuchungen stimmt recht gut hierzu. Wir haben im ganzen 8 Fälle von Orchitis fibrosa untersucht; 4 reagierten positiv, 4 ergaben keine Reaktion. Von den 4 positiv reagierenden hatte einer 4 Jahre früher einen Ausbruch tertiärer Syphilis gehabt, der zweite hatte zugleich fibröse Mesaortitis; bei 2



anderen wurden keine anderen objektiven oder anamnestischen Anzeichen von Syphilis gefunden; die Wassermannsche Reaktion war bei beiden ausgesprochen positiv. Von den 4 negativ reagierenden hatten 2 zugleich tuberkulöse Veränderungen in anderen Organen; bei 2 wurden keine Anzeichen von Tuberkulose gefunden.

Zum Schluß müssen wir einige Untersuchungen von Wolff[1]) kurz erörtern, der die Reaktion im Leichenblut dadurch spezifisch zu machen sucht, daß das Serum in aktivem Zustand mit Baryumsulfat digeriert wird. Dadurch sollten die nicht-spezifischen positiven Reaktionen in Fortfall kommen und nur die spezifischen übrig bleiben. Dies wurde von Margarethe Stern[2]) nachgeprüft, welche das Verfahren nicht empfehlen kann, indem sie findet, daß $BaSO_4$ sowohl spezifische als nicht-spezifische Reaktionen aufheben kann, anderseits aber nicht immer nicht-spezifische positive Reaktionen aufhebt. Zu ganz demselben Ergebnis kamen wir. Freilich wurde durch Digerierung mit $BaSO_4$ ein Teil der nicht-spezifischen Reaktionen zum Schwinden gebracht, aber bei weitem nicht alle (man bedenke, daß bei der Untersuchung von aktivem Serum weit mehr und stärkere positive Reaktionen erzielt werden als bei der Untersuchung von inaktiviertem Serum); anderseits aber schwanden auch mehrere spezifische positive Reaktionen. Unsere Untersuchungen über diesen Punkt können also die Resultate Wolffs nicht bestätigen.

Resümee. Bei der Untersuchung von Leichenblut mit der gewöhnlichen Dosis 0·2 *ccm* Serum als Ablesungsdosis ergeben sich so viele positive Reaktionen bei Patienten, bei denen vermeintlich keine Syphilis vorliegt, daß dem positiven Ausfall der Reaktion keine größere praktische Bedeutung beigemessen werden kann.

Bei der Untersuchung von Leichenblut mit 0·1 *ccm* Serum (also der Hälfte der gewöhnlichen

[1]) Zeitschr. f. Immun. Bd. XI. H. 2.
[2]) Zeitschr. f. Immun. Bd. XIII. p. 688.



Dosis) wird die Reaktion annäherungsweise spezifisch, indem von 326 Kontrollpatienten nur 3 positive Wassermann-Reaktion ergaben. Dagegen hat die negative Wassermann-Reaktion, auf diese Weise im Leichenblut angestellt, weit geringere Bedeutung als die negative Wassermann-Reaktion bei lebenden Patienten, indem unter 29 Fällen nicht vorbehandelter aktiver Syphilis nicht weniger als 5mal negative Wassermann-Reaktion auftrat.

Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Über lipoide Degeneration des Elastins der Haut.

Von

Prof. **C. Kreibich.**

(Hiezu Taf. IV.)

Bei der Untersuchung von seborrhoischen Warzen alter Leute ließ sich ab und zu die Tatsache konstatieren, daß die elastischen Fasern der Cutis propria im Gefrierschnitt nach Färbung mit Scharlachrot oder Sudan einen gelblichroten Farbenton annahmen und neben einer deutlichen Verbreitung kleinste sudanophile Tröpfchen aufwiesen, die in elastischen Fasern jüngerer Individuen nicht zu konstatieren sind. Die Vermutung, daß es sich um regressive Veränderungen hier seniler Art handeln dürfte, war naheliegend und es wurde zur Stützung dieser Vermutung senile „Wetterhaut" untersucht, die vom Nacken eines 83jährigen Mannes stammte, der nach den äußeren Umständen (Pediculi vestimentorum) und nach den klinischen Veränderungen eine derartige Haut besaß. Die normale Hautfelderung war intensiv vergröbert, dadurch, daß die Hautfurchen tief eingesenkt waren, während die dazwischen gelegenen Hautfelder dementsprechend emportraten. Diese Haut wurde auch aus dem Grunde zur Untersuchung gewählt, weil sie abgesehen von ihrer stärkeren Pigmentation bei seitlicher



Kompression einen **gelblichen Farbenton** aufwies, der mit Rücksicht auf seine Xanthomähnlichkeit eine verwandte anatomische Grundlage haben konnte. Tatsächlich ergab die Histologie des Gefrierschnittes exzessiv die Veränderung wieder, die wir oben nur angedeutet fanden. Das histologische Bild war beherrscht von jenen Veränderungen der elastischen Fasern, die in den letzten Jahren vielfach bei dem Pseudoxanthoma elasticum (Darier), beim Elastom (Juliusberg) und eben auch bei der Wetterhaut beschrieben wurden.

Von der Epidermis durch einen zarten Streifen Bindegewebe getrennt, setzen durch die Follikel segmentierte Herde ein, die aus ineinandergeflochtenen, zentral degenerierten und zerfallenen, breiten Fasern bestehen, die sich nach ihrem Verhalten gegen Orzein als elastische Fasern charakterisierten. — In diesen Fasern fanden sich nun die Veränderungen, die wir in den bisherigen dermatologischen Beschreibungen vermissen. — In der Mitte der Cutis propria zeigen die elastischen Fasern, bevor sie zu den dichten Konvoluten in den obersten Kutispartien zusammentreten, eine mächtige Verbreiterung und nehmen so ziemlich in gleicher Höhe intensiv den Sudanton an, so daß diese Zone bei Nachfärbung mit Hämatoxylin sich deutlich gelbrot abhebt (Fig. 1). Gegen die Epidermis zu verliert sich dieser Farbenton, namentlich im Zentrum der Konvolute und ist nur unregelmäßig in der Peripherie der letzteren in einigen Fasern oder Faserpartien vorhanden. Auch in den tieferen Partien der Cutis propria zeigen die hier wieder zwischen Kollagen gelegenen elastischen Fasern noch dieselbe Veränderung. Mit Immersion sieht man die sehr stark verbreitete elastische Faser gelbrot gefärbt und über und über mit kleinsten deutlich sudanophilen Tröpfchen durchsetzt, wobei auch in mancher Faser größere Tropfen erscheinen. (Fig. 2). Dort, wo die Tröpfchen sehr zahlreich sind, überdecken sie die Struktur der Faser, nach aufwärts gegen die Konvolute zu, nimmt ihre

Zahl ab und man gewahrt nur, daß die elastische Faser nach Art eines Zwirnsträhns aus einem Bündel feinster noch zusammengehaltener Längsfasern besteht. Weiter gegen die Oberfläche zu, in den Konvoluten also, scheint sich dieser Zusammenhang vielfach zu lösen und es entsteht ein Faserfilz, wobei wahrscheinlich im letzten Stadium auch noch ein querer Zerfall der Fasern erfolgt. Es sind dies jene Stellen, die sich mit Hämatoxylin blaugrau färben, basophile Eigenschaften aufweisen, dabei ihre Färbbarkeit mit saurem Orcein aber doch nicht verloren haben. In diesen Partien fehlt die diffuse Sudanfärbung der Faser und die sudanophile Tropfeneinlagerung, beides ist aber ab und zu in den oben erwähnten Randpartien noch erhalten. Aus den Präparaten geht eindeutig hervor, daß eine Degenerationsform der elastischen Fasern sich dadurch charakterisiert, daß die gesamte Faser einen sudanophilen Farbenton annimmt und daß in ihr Lipoidtröpfchen auftreten, wobei die verbreiterte Faser in Längsfasern zerfällt, die dann gewisse färberische Verschiedenheit gegenüber der ursprünglich kompakten normalen Faser aufweisen. Daß eine Degeneration der elastischen Fasern mit verschiedenen Verhalten gegen Farbstofflösungen (Basophilie) auch ohne vorhergehende lipoide Entartung vorkommt, soll nach obigem Befund nicht bestritten werden; mit Wahrscheinlichkeit vermuten wir die lipoide Degeneration dort, wo schon klinisch ein gelblicher xanthomartiger Farbenton das Vorhandensein von Lipoid erwarten läßt und wo die klinische Veränderung anatomisch auf eine Degeneration des elastischen Gewebes zurückzuführen ist, gleichgültig ob dieselbe als Geschwulst, als Altersveränderung, als Veränderung in Narben (Juliusberg) oder verwandten Prozessen (W. Pick) auftritt. Die oben beschriebene Degeneration des Hautelastins ist anscheinend identisch mit der fettigen Degeneration der elastischen Fasern, die L. Jores (Zentralblatt f. patholog. Anatomie

Bd. XIV, 865) bei Arteriosklerose beschrieben hat. Auch er konstatiert eine stärkere Sudanophilie der Fasern und Auftreten kleinster Lipoidtröpfchen in ihnen und fand diesen Prozeß außer in der Gefäßwand bei Arteriosklerose auch einmal in den elastischen Fasern von Milztrabekeln. Unser Befund zeigt, daß dabei keine agonalen oder postmortalen Veränderungen vorlagen.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV ist dem Texte zu entnehmen.

Aus der Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie, Odessa.
(Prof. W. N. Orleff.)

Ein harter Schanker der Portio vaginalis uteri und seine Diagnostik.

Von

Dr. G. Th. Zomakion,
Assistenten der Klinik.

(Hiezu Taf. V—VII.)

Man begegnet dem harten Schanker an der Portio vaginalis uteri verhältnismäßig selten, besonders bei der gynäkologischen Untersuchung. So wurde der harte Schanker der Vaginalportion des Uterus seit dem Jahre 1906 bis jetzt unter 7000 poliklinischen Kranken und 1500, die in der Klinik behandelt wurden, nur 2 Mal konstatiert.

In den Lehrbüchern der Gynäkologie wird diese Erkrankung von den meisten Autoren gar nicht oder nur beiläufig erwähnt. So finden wir nichts darüber weder bei Tolotschinoff, noch bei Küstner, Fritsch, Slawianský. Skanzoni weist darauf hin, daß syphilitische Affektionen des Vaginalteils des Uterus stellen eine große Seltenheit dar und daß diese Geschwüre innerhalb einiger Tage zur vollkommenen Heilung gelangen. Gorwitz sagt auch, daß solche Geschwüre selten vorkommen und schwer zu diagnostizieren sind, weil sie leicht ihre charakteristischen Merkmale verlieren. Schröder sagt: „Der Schanker der Portio vaginalis hat den Charakter eines gewöhnlichen Schankergeschwürs, kommt selten vor und wird noch seltener phagädenisch." Bei Winter finden wir andere Angaben: . . . „Der geschwürige Zerfall des Primäraffektes des Vaginalteils kommt nicht selten vor." In der Arbeit des Dr. Skutul unter dem Titel: „Ein Fall von primärer Syphilissklerose des Vaginalteils des Uterus", die in der Zeitschrift für



Geburtshilfe und Gynäkologie für Juli-August 1911 erschienen, ist eine Statistik von Dr. Rosumoff angeführt über die auf der Prostituiertenabteilung des Mjassnitzky-Spitals zu Moskau behandelten Fälle von Schanker der Cervix uteri.

Die erste Statistik für 4 Jahre hat eine Zahl von 0·94% der Syphilis bei Frauen überhaupt ergeben. Die zweite für 3 Jahre 1·322%. Die dritte für 6 Jahre 1·057%. Dr. Skutul führt die Statistik auch anderer Autoren an, wobei die Häufigkeit des Schankers der Cervix uteri nicht über 1·5% hinausgeht.

Etwas andere Angaben über die Häufigkeit des Schankers portionis vaginalis finden wir bei den Venerologen. Fournier sagt, daß es unbegründet sei den Schanker des Vaginalteils des Uterus für eine Seltenheit zu halten, daß es wirklich öfters vorkomme, als es scheint; er wird nur infolge seiner anatomischen Lage und der Fähigkeit spontan zu heilen, leicht übersehen. Seine eigene Statistik lautet: Unter 249 Fällen von hartem Schanker bei Frauen wurde derselbe bei 13 an der Portio vaginalis angetroffen, was ein Verhältnis von 1:18 Schankerfällen in anderen Körperregionen, oder über 5% ausmacht. Was die prädisponierenden Ursachen zur Entstehung des Schankers an dieser Stelle anlangt, so scheinen hier keine besonderen Bedingungen, die sich von denjenigen, die zur Ansteckung in anderen Körperteilen führen, unterscheiden, nicht vorhanden zu sein. Wie dort stellt nur die Läsion des epithelialen Überzuges eine notwendige Vorbedingung dar. Möglich ist, daß die so oft bei Endometritiden vorkommenden Erosionen einen günstigen Boden für das Eindringen des Ansteckungsstoffes liefern. Es wird ferner auf die Schwangerschaft als auf ein prädisponierendes Moment hingewiesen, weil unter dem Einfluß derselben die Gewebe erweichen und der Ansteckung zugänglicher werden. Auch die Menstruation und überhaupt alle Prozesse, die zur Blutüberfüllung der Beckenorgane führen, müssen zu den prädisponierenden Momenten zugerechnet werden. Was die Lokalisation des harten Schankers der Cervix uteri anbetrifft, so ist darüber nichts Bestimmtes bekannt; er kann einen beliebigen Teil der Portio vaginalis einnehmen. Sehr oft sitzt er offenbar auf der unteren Lippe; er kann auch, indem er den äußeren Muttermund umrandet, einen unvollkommenen



Kreis bilden. Es sind Fälle beschrieben worden, wenn der Schanker nach dem Zervikalkanal sich erstreckte. Ob der Schanker nur auf den Zervikalkanal begrenzt bleibt, ist noch strittig. Die Form des Schankers je nach der Lage kann verschieden sein: er kann rund, oval, halbmondförmig usw. sein. In der Mehrzahl der Fälle wird der Schanker der Portio vaginalis isoliert angetroffen, seine Größe stellt keine Besonderheiten dar, ist ca. bohnen- oder 10—15-kopekengroß, kann kleiner, selten größer sein.

Der Schanker kann ferner in Form einer flachen Ulzeration oder einer Erosion vorkommen. Seine Oberfläche wird mit einem schmutziggrauen, schmierigen, mitunter mattweißen, mitunter etwas gelblich gefärbten Belag bedeckt, wobei dieser Belag das Zentrum der Affektion einnimmt; nach außen wird der Schanker von einem purpurroten, ein wenig blutenden Saum umgeben. Was die die primäre syphilitische Sklerose begleitende Induration anlangt, so ist das Feststellen derselben an dieser Stelle infolge der anatomischen Lage der Portio vaginalis und ihrer histologischen Besonderheiten mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft. Unter normalen Bedingungen ist das Gewebe der Portio vaginalis infolge des ansehnlichen Gehalts an Bindegewebe ziemlich derb. Dieser Umstand kann schon an und für sich die Feststellung einer Sklerose hindern, denn es ist schwer, den Unterschied in der Konsistenz zu unterscheiden, um so mehr wenn die Cervix, bei Vorhandensein einer Metritis, schon eine pathologische Konsistenz gewonnen hat. Gewöhnlich wird die Sklerose mittelst Fingerpalpation konstatiert, wobei das sklerosierte Gewebe zwischen den Fingern ergriffen wird. Eine solche Palpation der Cervix unter normalen Bedingungen infolge ihrer anatomischen Lage ist unmöglich und kann nur in Ausnahmefällen, und zwar bei Uterusprolaps, ausgeführt werden. Liefert also die Feststellung der Sklerose ein positives Resultat in bezug auf die Diagnose, so spricht das Fehlen derselben keineswegs gegen diese Erkrankung. In einigen Fällen kann doch die Induration deutlich bestimmt werden, in anderen vergrößert sich bis zur wirklichen Hypertrophie die Zervix in toto.

Die zweite Eigentümlichkeit, die durch die anatomische Lage der Portio vaginalis bedingt ist, ist das scheinbare Fehlen



der beim harten Schanker immer vorhandenen Adenopathie. Nun besteht hier die Sachlage so, daß die nächsten Drüsen, in die sich, die von der Cervix uteri abgehenden Lymphgefäße ergießen, im parametralen und in dem die großen Beckengefäße umgebenden Bindegewebe liegen. Hier begegnen wir 3 Systemen von Lymphwegen, die von den verschiedenen Teilen des Geschlechtsapparates ausgehen.

Das erste System — Lymphwege, die von den äußeren Geschlechtsorganen und dem unteren Teil der Vagina zu den oberflächlichen und tiefen Inguinaldrüsen führen und die immer bei Vorhandensein des Schankers der äußeren Geschlechtsorgane erkranken.

Das zweite System — von dem oberen Teil der Vagina und der Cervix uteri zu den parametralen hypogastrischen und iliakalen Drüsen, die bei Schanker der Cervix uteri am frühesten affiziert werden.

Es ist klar, daß die Vergrößerung dieser Drüsen infolge ihrer tiefen anatomischen Lage sehr schwer zu konstatieren ist.

Das dritte und uns in diesem Falle interessierende System stellen die lymphatischen Wege des Mutterkörpers, die sich in die Lendendrüsen ergießen.

Die Vergrößerung der Leistendrüsen kann man begegnen bei Anwesenheit des Schankers des Mutterhalses und Fehlen desselben auf den äußeren Geschlechtsorganen und muß auf das Vorhandensein der Anastomosen zwischen den Lymphsystemen zurückgeführt werden.

Die Schwierigkeit, also die Induration und die Adenopathie festzustellen, hängt von den eigentümlichen anatomischen und histologischen Bedingungen ab.

Die dritte Eigentümlichkeit des harten Schankers der Cervix uteri ist durch den klinischen Verlauf charakterisiert, i. e. durch seine Fähigkeit schnell seine charakteristischen Merkmale zu verlieren und schnell spontan zu heilen, wobei diese Veränderungen innerhalb 3—4 Tagen zu stande kommen können. Das typische schankröse Geschwür verwandelt sich in eine nicht charakteristische, rote Erosion, die nach einem gewissen Zeitraum heilt, ohne irgendwelche Spur nach sich zu unterlassen.



Nach Fournier soll der Schanker im Stadium der roten Erosion einige Wochen stationär bleiben.

Andere Symptome unterscheiden sich sehr wenig von denjenigen, die beim Schanker auf anderen Körperteilen angetroffen werden. Der Schanker ist gar nicht schmerzhaft. Die Sekretion ist gering und kann, indem sie sich der physiologischen Ausscheidung des Uterus beimengt, von der Patientin vollkommen unbemerkt bleiben.

In differential-diagnostischer Beziehung kommen noch folgende geschwürige Prozesse an der Portio vaginalis in Betracht: 1. Ulcus molle, 2. syphilitische Geschwüre, die in folgenden drei Formen vorkommen können: *a*) in Form der primären Sklerose, *b*) einer zerfallenen Papel und *c*) eines Gummas, 3. Erosionen, 4. tuberkulöse Geschwüre und 5. Schanker der Portio vaginalis.

1. Die Geschwüre des weichen Schankers sind nicht groß, mitunter vereinigen sie sich und bilden ein zusammengeflossenes Geschwür. Das Geschwür ist von einem leicht gezackten Rand umgeben, der über den Boden desselben erhaben ist; der Boden ist nicht infiltriert und ist mit einem schmierigen diphtherischen Belag bedeckt. Sehr charakteristisch ist die Multiplizität der Geschwüre, dann die Kontaktgeschwüre und das gleichzeitige Vorhandensein analoger Ulzera in der Scheide und auf den äußeren Geschlechtsorganen.

2*b*. Die papulösen syphilitischen Geschwüre kommen in der Mehrzahl und zusammen mit einer zerfallenen Papel, die mit einem gelblichen oder weißlichen Detritus belegt ist, vor, dann sind nicht zerfallene in der Scheide und auf den äußeren Geschlechtsorganen zu konstatieren.

2*c*. Gummata werden an der Portio vaginalis sehr selten angetroffen. Das Geschwür ist vertieft und mit einem eiterähnlichen Belag bedeckt; nimmt man den letzteren weg, so bekommt man schwammige, stark blutende Granulationen zu Gesicht. Der Geschwürsrand ist unterminiert und kraterförmig vertieft. Die Gummata zerfallen leicht. Das gummöse Geschwür hat einen kallösen erhabenen Rand, aber niemals wird es das Bild der Induration des ganzen Geschwürs, wie es bei der



Sklerose der Fall ist, zeigen; denn hier ist der Geschwürsboden zerfallen und nur die Induration des Geschwürsrandes geblieben.

3. Die Erosionen bei Endometritis umranden den äußeren Muttermund, besitzen eine spiegelnd-glänzende Oberfläche und sind hellrot oder himbeerfarben, aber niemals kupferrot. Die Erosion geht allmählich in das Plattenepithel der Vagina über, ihre Grenzen sind oft unregelmäßig, auf der Oberfläche sind Follikeln und follikuläre Geschwüre zu sehen. Die Erosionen werden selten belegt angetroffen. Die Erosionen entwickeln sich gewöhnlich bei Endometritis und nehmen einen chronischen Verlauf an; die schnelle Veränderung des Charakters der Erosion und ihre spontane Heilung muß immer den Zweifel über den Ursprung der Erosion wach machen.

4. Das tuberkulöse Geschwür nimmt den äußeren Muttermund ein und hat scharfe, unterminierte Ränder. Der Geschwürsboden ist gekörnt, rings um das Geschwür und auf seinem Boden kann man winzige, gelbe, hanfkorngroße tuberkulöse Knötchen sehen. Das Geschwür ist schlaff und ist mit einem grauen Belag bedeckt. Das Vorhandensein der Tuberkulose in anderen Organen besonders des Uterus und der Eileiter wird zur Diagnose verhelfen.

5. Die syphilitische Primärsklerose der Portio vaginalis uteri kann nur in Ausnahmefällen für eine krebsige Neubildung angenommen werden. Hier kann man von einer Ähnlichkeit nur im Beginn des kankrösen Prozesses sprechen. Der letztere hat eine große Neigung in ein Geschwür überzugehen; die Oberfläche der Portio vaginalis ist dann intensiv rot, höckerig, beim Berühren leicht blutend, bröckelt sich leicht. Das kankröse Geschwür hat keine Tendenz zu heilen. Außer dem Aussehen kommen noch beim kankrösen Prozeß ganz typische klinische Symptome in Betracht. Dahin gehören Blutungen beim Koitus und bei jedem mechanischen Insult. Diese Blutungen stellen das frühste Symptom des Schankers dar. Sehr typisch sind auch die kopiösen, blutig serösen Ausscheidungen, zu denen sich im späteren Stadium Gewebsflocken hinzugesellen.

Freilich kann in zweifelhaften Fällen die Entscheidung nur durch die mikroskopische Untersuchung getroffen werden und ich möchte an dieser Stelle nochmals an diese wertvolle

Methode erinnern, um so mehr als die Technik der Probeexzision sehr einfach ist.

Was die Prognose und die Therapie anlangt, so unterscheiden sie sich von den bei primärer Sklerose an anderen Körperstellen nicht, und es ist verständlich, warum denn die Syphilis eine Allgemeinerkrankung des ganzen Organismus darstellt, unabhängig davon, durch welche Verletzungen sie in den Körper eindringt; deshalb halte ich für überflüssig mich weiter darüber auszulassen.

Nun gehe ich zu unseren Fällen über:

Fall 1. Patientin B., 29 Jahre alt, wurde am 26. Januar 1911 in die Klinik aufgenommen.

Anamnese. Die Mutter der Patientin ist gesund, der Vater starb vor einigen Jahren an einer langdauernden Krankheit (laut der Aussage der Kranken handelte es sich offenbar um Lungentuberkulose). Früher hatte sie Schmerzen in den Gelenken, die letzteren waren mitunter geschwollen. Mit 17 Jahren Blutspucken; dann Schmerzen in der linken Seite und Husten, wobei eitriges Sputum entleert wurde. Beginn der Menstrua im 15. Lebensjahr, vom Typus 3—4/4. Vom 22. Lebensjahre ab verheiratet. Schwanger wurde sie 3 mal. Die ersten 2 Schwangerschaften endeten zur rechten Zeit; die Geburt verlief normal. Vor 2 Monaten ein Abort im 2. Monat der Schwangerschaft. Wodurch der Abort bedingt war, weiß sie nicht. Nach dem Abort Blutung und Temperaturerhöhung; deswegen wurde sie ins Spital eingeliefert, aber nach kurzer Zeit geheilt entlassen. Zur Blutstillung bedurfte man nicht operativ vorzugehen. Seit Anfang November soll sie krank sein nach einem Koitus mit ihrem kranken Mann, der am Penis drei Geschwüre hatte, die im Spital mit Streupulver behandelt wurden. Dann soll der Mann nach einiger Zeit am ganzen Körper einen Ausschlag bekommen haben. In der letzten Zeit hatte Patientin oft Blutungen, immer eitrige Ausflüsse aus den Geschlechtsorganen und Schmerzen in der Leistengegend beiderseits.

Status praesens. Bei der Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane wird ein Ödem der großen linken Schamlippe konstatiert. Bei bimanueller Untersuchung wird der Uterus in Anteflexio-Versio gefunden, nicht vergrößert. Rechts — vergrößerte und auf Druck empfindliche Adnexe — Salpyngoophoritis dextra. Portio vaginalis ist derb, verdickt, auf der Unterlippe und einem Teil der oberen wird eine Rauhigkeit konstatiert. Bei Spiegeluntersuchung wird auf der Portio vaginalis ein speckig belegtes Geschwür, das einen Teil der oberen und unteren Lippe einnimmt, festgestellt.

Diagnose. Ulcus durum portionis vaginalis.

Decursus morbi. Es werden tägliche Ausspülungen mit Sublimatlösung und die Bestreuung des Geschwürs mit Jodol verordnet.

27./I. Abundante Eiterabsonderungen.



31./I. Nervöse Aufregung und heftige Kopfschmerzen.

1./II. Wurde Blut zur Wassermannschen Reaktion entnommen. Reaktion stark positiv.

3./II. Roseola auf der Seite der Brust und des Abdomens.

4./II. Am Körper einige typische Papeln konstatiert. Subkutane Injektion von 0·6 von dem Ehrlichschen Präparat nach Taege. Abends Schmerzen in der linken Seite; Temperatur 39·6° C. Klagt über heftige Schmerzen an der Injektionsstelle.

6./II. Absonderungen aus den Geschlechtsorganen bedeutend geringer; das papulöse Exanthem blasser.

13./II. Das Allgemeinbefinden der Kranken gut; das Geschwür an der Portio vaginalis heilte und vernarbte.

16./II. Die Kranke wurde aus der Klinik entlassen; das Exanthem schwand vollständig; es wurden Sublimatspülungen verordnet. Vom 26. Januar bis zum 3. Februar schwankte die Temperatur zwischen 37° und 38° und einigen Dezigraden. Nach $1^1/_2$ Jahren erschien die Kranke wieder in der Poliklinik mit einer Papel auf der linken großen Schamlippe und papulösem Exanthem am Körper.

Fall 2. Kranke N., 23 Jahre alt.

Anamnese. Der Vater der Patientin starb an Tuberkulose. Von Kinderkrankheiten hatte sie Masern und Diphtherie durchgemacht. Die erste Menstruation im 14. Lebensjahr; regelmäßig wurde die Menstruation erst nachdem sie geheiratet hatte und stellte sich vom Typus 7/3—4 ein. Vorher waren sie unregelmäßig: entweder nach 2—3 Wochen oder nach 1—2 Monat. Mit 17 Jahren heiratete sie. 3 mal war sie schwanger. Die erste Schwangerschaft endete mit normaler rechtzeitiger Geburt. Nachgeburtsperiode ohne Komplikationen. Die zweite und die dritte Schwangerschaft wurde künstlich im 2.—3. Monat durch Abort unterbrochen. Nach dem ersten Abort infolge einer Blutung wurde die Abrasio mucosae uteri vorgenommen. Nach dem zweiten Abort, der vor 3 Jahren war, trat wiederum eine Blutung ein, die zwei Monate lang dauerte. Vor 2 Jahren infolge einer Endometritis wiederum eine Ausschabung, nach der sie sich bis zur letzten Zeit gut befand. Vor einem Monat trat eitriger Ausfluß, dem mitunter Blut beigemengt war, auf. Darüber erzählte die Kranke folgendes: Vor einigen Tagen hätte sie einen Feierabend mitgemacht, hätte getanzt und da es heiß war, wurde ihr übel; sie mußte nach Hause fahren und zu Bett gehen. Hier bemerkte sie, daß die Ausscheidungen stärker wurden und daß Blut beigemengt war. Sie dachte, sie hätte ein Frauenleiden. Am anderen Tag konsultierte sie einen Arzt, der ihr erklärte, sie hätte einen Krebs, daß ihr der Uterus herausgeschnitten werden müsse und empfiehlt ihr zwecks weiterer Behandlung sich in die Klinik zu begeben.

Wir sehen, daß nur besondere Umstände die Kranke nötigten, den Arzt aufzusuchen, denn sonst würde sie vielleicht die Vermehrung der bis dahin vorhandenen Ausscheidungen nicht bemerkt haben.



Status praesens. Kranke mittelgroß, von gutem Körperbau und gutem Ernährungszustand. An den äußeren Geschlechtsorganen keine Abweichungen von der Norm. Bei bimanueller Untersuchung wird die Gebärmutter in normaler Lage gefunden; an der Portio vaginalis wird rechts eine bei der Palpation nicht empfindliche Verdickung konstatiert Orificium externum uteri spaltenförmig und nicht groß. Bei Spiegeluntersuchung wird konstatiert: auf der verdickten Portio vaginalis eine rechts sitzende Erosion, die hauptsächlich die hintere Lippe aber auch einen Teil der vorderen einnimmt. Der äußere Muttermund links sieht wie eine querverlaufende Spalte aus, rechts grenzt er an das Geschwür und hat eine sternförmige Form. Derjenige Teil der Portio vaginalis, auf der die Affektion sitzt, sieht breiter als der gesunde Teil derselben aus und erhebt sich ein wenig über denselben. Das Geschwür ist kupferrot, speckig belegt, wobei der Belag mehr das Zentrum einnimmt, an den Rändern ist deutlich ausgesprochen ein kupferroter Saum. Der verdickte Teil der Portio vaginalis grenzt sich sehr deutlich von den übrigen Partien derselben ab durch 2 senkrechte Falten, von denen eine von oben, die andere von unten nach dem Orificium externum uteri ziehen, was die Form der Portio vaginalis stark verändert. Absonderungen sind gering; das Geschwür ist vollkommen unempfindlich und beim Drücken mit der Sonde sehr stark erblaßt. Drüsen nicht vergrößert.

Auf Grund der oben beschriebenen Erscheinungen wurde eine primäre syphilitische Affektion der Portio vaginalis vermutet.

Diagnose. Ulcus induratum.

Decursus morbi. 17./X. Unter Chloroformnarkose wurde von dem Rande des Geschwürs ein Stückchen des Gewebes zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Die Wunde blutete und wurde mit 2 Katgutnähten geschlossen.

21./X. Das Geschwür mit Sublimat abgespült; die Absonderungen des Geschwürs mit einer Platinöse entnommen und Abstrichpräparate zwecks bakteriologischer Untersuchung angefertigt. Ein Gazetampon in Sublimat getränkt hineingelegt.

22./X. Tampon herausgenommen. Das Geschwür reinigte sich gut.

In den Abstrichpräparaten bei sorgfältigster Untersuchung wurde Spirochaeta pallida nicht konstatiert.

24./X. Die Kranke ist entlassen.

Beschreibung des mikroskopischen Präparates.

Die Präparate sind teilweise mittels Gefriermikrotom angefertigt. (Vor dem Gefrieren war das zu untersuchende Gewebestückchen auf 1 Minute in kochende physiologische Salzlösung eingetaucht), teilweise in Alkohol von steigender Konzentration und Äther fixiert und in Zelloidin eingebettet.

Färbung. Hämatoxylin-Eosin; Hämatoxylin-van Gieson.

Auf den ersten Blick springt in die Augen eine stark ausgesprochene entzündliche Zellinfiltration. Das rundzellige Infiltrat verteilt sich ziemlich



gleichmäßig im Gewebe, doch ist die Anhänfung der Zellen rings um die Blutgefäße deutlich erkennbar. Die Wandungen der letzteren sind stark verdickt. Besonders viel sind diese Gefäße in mittels Gefriermikrotom gewonnenen Präparaten zu sehen (s. Taf. V).

Das Infiltrat dringt in alle Gefäßschichten ein, wobei die Intima und die Adventitia am meisten ergriffen sind; die Media ist vom Infiltrat fast frei. Das Gefäßlumen ist ungemein klein im Verhältnis mit der Dicke der Wandungen und der Größe des Gefäßes. In manchen Gefäßen sieht das Lumen wie eine enge Spalte aus, in anderen wieder ist offenbar eine völlige Obliteration zu stande gekommen. Das Gefäßendothel ist stark aufgetrieben; stellenweise sind die Endothelzellen wie ausgezogen, fast zylindrisch und sind wie in mehrere Schichten angeordnet. In manchen Gefäßen ist die Intima gleichmäßig im ganzen Umkreis des Gefäßlumens gewuchert, in den anderen fehlt diese Gleichmäßigkeit und ein Teil der Intima sieht auf dem Durchschnitt wie ein Polyp aus, der in das Gefäßlumen hineinragt und verengt es. Das Infiltrat ist hier besonders dicht und stellt sich an der Grenze der Media und der Intima in Form einer wohl zu bestimmenden Schicht dar. Im Präparat sieht man ferner, wie an einigen Gefäßen die Intima von der Media abgegangen ist und wie zwischen diesen Schichten sich eine Spalte gebildet hatte, in der einige Leukozyten bemerkbar sind. Es ist sehr möglich, daß diese Abspaltung der Intima ein Artefakt ist. Die Neubildung des Bindegewebes der Intima ist stark ausgesprochen und man sieht, wie seine Bündeln von den Gefäßwandungen in das Innere eindringen. Die Media ist auch verdickt, die Muskelkerne scheinen vermehrt zu sein und stellenweise sind Granulationselemente zu sehen. Die Abbildungen (Taf. VI, Fig. 2 u. 3) stellen die Gefäße in stärkerer Vergrößerung dar (Zeiss. Ok. 7. Ob. 3). Das Grundgewebe der Sklerose, in dem sich das Infiltrat ausbreitet, stellt ein mehr oder weniger gleichmäßiges Netz dicker bindegewebiger Bündeln mit in den letzteren eingelagerten Zellelementen dar.

Die Bildung des jungen Bindegewebes ist besonders gut an den nach van Gieson gefärbten Präparaten zu sehen; dort ist das junge Bindegewebe schwach rosa gefärbt und nach der Form der Kerne kann man sich über die Menge desselben ein Urteil bilden. Die Zellen des Bindegewebes nehmen stellenweise einen epitheloiden Charakter an. Auch stellenweise sieht man im Präparat freie Blutergüsse in das Gewebe. Die Kapillaren sind erweitert und mit Blut überfüllt, wie es in der Abbildung Nr. 4 zu sehen ist. Die Abbildung Nr. 4 zeigt einen Teil des an den Ulcus grenzenden epithelialen Überzuges der Portio vaginalis. Das Infiltrat ist besonders dicht an der Basis des Epithelüberzuges, wo das Epithel einen kubischen Charakter annimmt. Die Papillen der Epithelschicht schon normaliter nicht deutlich an der Portio vaginalis ausgesprochen, haben an den vom Ulcus entfernten Stellen ihr normales Aussehen beibehalten. In dem Maße als man sich an das Geschwür nähert, sieht man, wie das Infiltrat zwischen den Epithelzellen des Überzuges der Portio vaginalis sich den Weg bahnt und die-

jenige Schicht erreicht, wo die Zellen den Charakter der horizontaler Lamellen annimmt. Je weiter, wird die Schicht der epithelialen Zellen dünner; hier sieht man eine Menge erweiterter und mit Blut überfüllter Kapillaren, die in die Epithelschicht eindringen; endlich verschwindet allmählich die Epithelschicht und wird durch wenig Detritus und Blut ersetzt (s. Taf. VII).

Die oben geschilderten Veränderungen, wenn auch von manchen Autoren für nicht spezifisch für die Primärsklerose gehalten werden, sind so charakteristisch, daß sie jedenfalls zusammen mit dem klinischen Bild die Diagnose sichern können.

Aus dem Gesagten kann man folgende Schlüsse ziehen:

1. Das Geschwür des harten Schankers an der Portio vaginalis uteri kann leicht übersehen werden, weil es von keinen besonderen stark ausgesprochenen, klinischen Erscheinungen begleitet wird, unterdessen kann die Frau die Syphilis verbreiten.

2. Das Vorhandensein des Infektionsstoffes in der Vagina gewinnt eine große Bedeutung für die Ansteckung anderer, sowie für die Autoinfektion.

3. Die Diagnose des harten Schankers der Portio vaginalis stellt gewisse Schwierigkeiten dar, die von den oben beschriebenen anatomischen Besonderheiten und vom klinischen Verlauf abhängig sind. In unseren beiden Fällen wurde die Diagnose von Anfang an richtig gestellt, in beiden Fällen zur Sicherung der letzteren mußte man zur Probeexzision greifen.

4. Die mikroskopische Untersuchung des bei der Probeexzision gewonnenen Gewebestückchens kann die Diagnose definitiv bestätigen und man muß öfter die Probeexzision versuchen.

5. Von den Besonderheiten unserer Fälle möchte ich auf folgende hinweisen: im ersten Falle war die Induration nicht deutlich festzustellen, da die ganze Portio vaginalis als hypertrophiert erschien. Im anderen Falle war die Induration deutlich ausgesprochen.

6. In beiden Fällen wurde eine vermehrte, einen eitrigen Charakter annehmende Sekretion beobachtet.

Außerdem nahmen in diesen Fällen die Menses an Intensität zu. Im ersten Falle hatte man es mit einer wirklichen Blutung zu tun gehabt, im zweiten waren in der letzter Zeit nur die Menses stärker. Ich möchte nicht behaupten, daß diese Erscheinung

mit der Krankheit zusammenhänge; in beiden Fällen sind Hinweisungen auf eine entzündliche Erkrankung des Uterus und der Adnexe vorhanden. Jedenfalls kann man einen solchen Zusammenhang vermuten, denn in beiden Fällen gingen nach Anwendung der spezifischen Therapie diese Erscheinungen zurück, worüber in der Krankengeschichte des ersten Falles mitgeteilt wurde.

Auch im zweiten Falle wurde dies beobachtet, wie mir der die Patientin behandelnde Arzt mitteilte.

7. Da deutliche Symptome der Erkrankung fehlen, wußten die Kranken nichts darüber, wenn nicht zufällig der Arzt herangezogen wurde.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. V—VII.

Nr. 1. Das infiltrierte Gewebe der Portio vaginalis. Das Infiltrat ist rings um die Gefäße dicht angeordnet. Man sieht viel Gefäße mit stark verdickten Wänden und gewucherter Intima. Zeiss. Ok. 2. Ob. *A*.

Nr. 2 Ein Gefäß unter starker Vergrößerung;

a) die gewucherte Intima;

b) das Infiltrat;

c) das Gefäßlumen; man sieht rote Blutzellen;

d) das Endothel; Zeiss. Ok. 2. Ob. *D*.

Nr. 3. Ein Gefäß unter starker Vergrößerung.

Das Gefäßlumen ist obliteriert worden.

a) Die gewucherte Intima; man sieht, wie die Bindegewebsbündeln von der Gefäßwand sich abrollen.

b) Infiltrat. Zeiss. Ok. 2. Ob. *D*.

Nr. 4. Ein Teil des epithelialen Überzuges der Portio vaginalis am Rande des Geschwürs.

a) polymorphes Epithel;

b) Infiltrat;

c) die vom Infiltrat zusammengepreßten Streifen epithelialer Zellen;

d) Blut;

e) Grundgewebe;

f) erweiterte, mit Blut überfüllte, in die Epithelschicht eindringende Kapillare. Zeiss. Ok. 2. Ob. *D*.

Aus der Königlichen dermatologischen Univ.-Klinik in Breslau.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Neisser.)
(Serologische Abteilung: Prof. Dr. C. Bruck.)

Klinische und bakteriologisch-serologische Studien über Ulcus molle und Ducreysche Streptobazillen.

Von

Tetsuta Ito (Tokio).

Ich habe an der hiesigen Klinik verschiedene Versuche mit dem Erreger von Ulcus molle anstellen können und möchte im folgenden die Resultate meiner klinischen und bakteriologisch-serologischen Beobachtungen wiedergeben.

I. Klinische Versuche.

1. Kutane Reaktion mit Streptobazillen-Emulsion.
2. Behandlung von Ulcus-molle-Bubonen mit Streptobazillen-Emulsion.
3. Über die Ursache der Bubonen bei Ulcus molle.

II. Bakteriologisch-serologische Versuche.

1. Über die Kultur der Streptobazillen unter besonderer Berücksichtigung meiner neuen Nährböden.
2. Über das Streptobazillengift.
3. Über Immunität und Anaphylaxie durch Streptobazillen.
4. Präzipitations-, Agglutinations- und Komplementbindungsversuche mit Streptobazillen.



I. Klinische Versuche.

1. Kutane Reaktion mit Streptobazillen-Emulsion.

Die durch die Ducreyschen Bazillen verursachten Affektionen kommen sehr häufig zur Untersuchung und es ist oft sehr notwendig, sie von anderen venerischen Leiden zu unterscheiden. Insofern dürfte es nicht ohne Interesse sein, ein biologisches Hilfsmittel für klinisch-diagnostische Zwecke bei diesen Leiden zu besitzen.

Nach den mühsamen Arbeiten vieler Autoren steht es heute fest, daß die Bubonen bei Ulcus molle — abgesehen von seltener Mischinfektion durch Eindringen der Streptobazillen in die regionären Lymphdrüsen entstehen können. Vergleicht man aber die Spärlichkeit der in Bubonen nachzuweisenden Bazillen mit den von den erkrankten Drüsen ausgehenden sehr heftigen Entzündungserscheinungen und andererseits die relativ geringen entzündlichen Reaktionen, die von den massenhaften Streptobazillen im Ulcus molle selbst hervorgerufen werden, so kann der Gedanke nicht unterdrückt werden, daß der Symptomkomplex der reinen — also nicht durch Mischinfektionen erzeugten — Ulcus molle Bubonen nicht nur rein pathologisch-anatomisch erklärt werden kann, sondern vielleicht mit einer im Körper durch die Ulcus molle-Infektion gesetzten gesteigerten Reaktionsfähigkeit gegenüber den Streptobazillen zusammenhängt.

Auf Grund dieser Vermutung stellte ich folgende **Tierexperimente** an:

Ich habe normale gesunde Kaninchen in Intervallen von zirka 5 Tagen mit einer abgetöteten Emulsion von Streptobazillen dreimal vorbehandelt und habe den so behandelten Kaninchen zirka 2 Wochen nach der letzten Injektion wieder eine kleine Menge derselben Emulsion intrakutan in die Haut des Hodensackes injiziert. Dabei zeigte sich folgendes: Es trat am nächsten Tage eine über markstückgroße entzündliche Reaktion an der Injektionsstelle auf, während sie in demselben Versuche bei dem nicht behandelten Kontrolltiere ausblieb. Nach diesem interessanten Ergebnis, das also für die Möglich-

keit einer spezifischen Streptobazillen - Cutireaktion sprach, habe ich an einer größeren Anzahl von Patienten Versuche angestellt, um diese Tatsache für klinisch-diagnostische Zwecke verwertbar zu machen.

Technik: Zur Darstellung der Streptobazillen-Emulsion wurden Streptobazillen-Kolonien, die auf 2 schrägen Kaninchenblutagarröhrchen nach 24 Stunden bei 37° üppig gewachsen waren, in 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung fein emulgiert. Um Fäulnis zu vermeiden, wurde 0·5% reine Karbolsäure hinzugefügt und diese Emulsion bei 60° im Wasserbad zwei Stunden lang erhizt, um die lebenden Streptobazillen abzutöten. Es wurde sodann auf Sterilität der Emulsion geprüft. Ich nenne im folgenden diese Emulsion Streptobazillen-Vakzin.

Einige Tropfen dieses Vakzins wurden intrakutan am Oberarm der Kranken mittels Pravazscher Spritze injiziert, nachdem vorher die Haut mit Alkohol oder Benzin gereinigt worden war. Es wurde eine möglichst feine Nadel zur Injektion verwendet, um eine stärkere mechanische Reizung der Kutis zu vermeiden.

Die analog der Pirquetschen Tuberkulinreaktion angestellten kutanen Impfungen ergaben nur sehr schwache reaktive Entzündungen, so daß mir diese Methode für meine Versuche nicht geeignet erschien.

Nach intrakutanen Kutireaktionen mit Streptobazillenvakzin bei Leuten, die noch keine Streptobazillen-Infektion durchgemacht hatten, sind die entzündlichen Erscheinungen, die an der Injektionsstelle auftreten, im allgemeinen nur sehr gering, und zwar entsteht am Tage nach der Injektion entweder überhaupt keine Reaktion oder nur ein leichtes Erythem, das ungefähr erbsengroß, leicht gerötet, vom umgebenden Hautniveau etwas erhaben, nicht induriert ist und keinerlei subjektive Beschwerden verursacht. Dieses Erythem bleibt zwei bis höchstens drei Tage an der Injektionsstelle bestehen. (Diesen Grad der Kutireaktion bezeichne ich als negative Reaktion.)

Dagegen ist die Kutireaktion bei Ulcus molle, besonders aber bei Bubokranken stets sehr stark,



so daß man sie sehr leicht von einer „negativen Reaktion" unterscheiden kann. Es handelt sich stets um sehr stark gerötete, scharf umgrenzte, nicht selten bis zur doppelten Größe eines Fünfmarkstückes ausgedehnte, ödematös angeschwollene Quaddeln, die im Zentrum, d. h. an der Einstichstelle, am stärksten hervortreten und meist deutlich starke Induration zeigen, so daß man sofort an das Bild des Erysipels erinnert wird. Außerdem beobachtete ich noch Reaktionen, die 24 Stunden nach der Injektion folgendes Bild zeigten: An der Injektionsstelle fand sich eine über zehnpfennigstückgroße, stark gerötete und angeschwollene zentrale Partie, die sehr stark induriert war. Dieser zentrale Teil war umgeben von einem scharf begrenzten erythematösen Hof, der nach einigen Tagen verschwand, während der zentrale Teil etwa über 10 Tage bestehen blieb.

Neben der Quaddelbildung kommt es mitunter auch zu einer akuten Lymphangitis und Lymphadenitis der regionären Drüsen. Bei Bubokranken entsteht meistens innerhalb 48 Stunden, oft schon nach 24 Stunden, eine erbsengroße Abzeßbildung im Zentrum, die allmählich spontan resorbiert wird. Die Reaktion erreicht in 24 bis 48 Stunden nach der Vakzininjektion die Akme ihrer Entwicklung und geht allmählich binnen zehn Tagen zurück.

Diese Kutireaktion ist nun bei Streptobazilleninfektion umso deutlicher, je stärker die pathologischen Veränderungen des Krankheitsherdes sind.

Neben der lokalen Reaktion an der Injektionsstelle treten bisweilen auch Allgemeinerscheinungen auf, wie Temperatursteigerungen, die am ersten oder zweiten Tage nach der Injektion eine Höhe von 37·5° erreichen, außerdem selten leichter Kopfschmerz, der verhältnismäßig rasch vorübergeht. Diesen starken Grad der Kutireaktion nenne ich „positive Reaktion".

Meine Resultate sind folgende: Bei 11 Kranken, die von Ulcus molle oder Bubonen frei sind, sind die Kutireaktion sämtlich negativ ausgefallen. Bei zwei Fällen trat aber die erythematöse Reaktion



etwas größer als ein Zehnpfennigstück auf, jedoch von keiner Induration, Abszeßbildung oder irgend welchen subjektiven Beschwerden begleitet; die Reaktion ging schon in drei Tagen spurlos zurück.

Unter fünf Ulcus molle-Kranken waren drei Fälle stark positiv, zwei andere reagierten mäßig stark. Als einen nicht geklärten Fall möchte ich folgenden erwähnen: Es handelt sich um eine Wöchnerin, die mit der Diagnose „Syphilis latens" aufgenommen worden war, da sie mehrere Monate vor ihrer Aufnahme einen ulzerösen Prozeß an den Genitalien gehabt hatte und zurzeit das Geschwür geheilt war. Die Kutireaktion fiel mäßig stark aus. Ob damals neben dem syphilitischen Prozeß auch noch Ulcera mollia bestanden habe, konnte mit Sicherheit nicht festgestellt werden.

Bei 11 Kranken, die an Ulcus molle und gleichzeitig Bubonen litten, war die Reaktion stark positiv, und zwar traten fast immer Abszeßbildungen an den Injektionsstellen auf, wohingegen, wie beschrieben, nie Abszeßbildungen bei den als Kontrolle dienenden Patienten, welche bisher keine Streptobazillen-Infektion durchgemacht hatten, beobachtet wurde. Es entsteht also bei Bubokranken eine Abszeßbildung nicht nur durch lebende, sondern auch durch abgetötete Streptobazillen.

Nach meinen Versuchen ist die Kutireaktion mit Streptobazillen-Vakzin für die durch Streptobazillen verursachten Krankheiten spezifisch und eventuell ein Hilfsmittel zur Sicherung der klinischen Diagnose.

Wie ist nun diese Kutireaktion zu erklären?

Es liegt nahe, daran zu denken, daß diese spezifische Reaktion wie die Kutireaktion bei Tuberkulose eine Überempfindlichkeitserscheinung ist.

Um diese Ansicht zu bestätigen, habe ich bei einem Kollegen, der nicht an Ulcus molle litt oder gelitten hatte



und bei dem die erste Kutireaktion mit Streptobazillenvakzin sehr schwach war, Streptobazillenvakzin in steigenden Dosen dreimal injiziert und habe zehn Tage nach der letzten Injektion wieder die Kutireaktion geprüft. Es entstand ein über fünfmarkstückgroßer, stark geröteter, angeschwollener, hart indurierter und beim Betasten schmerzhafter Herd, der am nächsten Tage eine erbsengroße Abszeßbildung an der Injektionsstelle aufwies. Diese starke Reaktion ging nach 10 Tagen ohne eine lokale Behandlung vollständig zurück.

Dieser Versuch zeigt, daß auch eine Vakzinbehandlung keinen neutralisierenden Einfluß auf das Antigen ausübt, sondern im Gegenteil, daß wahrscheinlich eine derartige biologische Veränderung im Organismus entsteht, die bei einer wiederholten Einführung des Antigens einen stärkeren Ausfall der Reaktion bewirkt, d. h. daß der betreffende Organismus nach der Antigenzufuhr in einen anaphylaktischen Zustand kommt. Nach Friedberger entsteht der anaphylaktische Antikörper im Organismus nach der Antigenzufuhr, die in diesem Falle in den Streptobazillen besteht, welche lebend oder abgetötet in gleicher Weise wirken. Dieser Antikörper verbindet sich mit dem zum zweiten Male eingeführten Antigen und diese Verbindung = Anaphylatoxin (Friedberger) ist für den Organismus giftig und erzeugt die lokale reaktive Entzündung i. e. positive Kutireaktion.

Was die Tatsache betrifft, daß bei den Kontrollfällen nach Vakzineeinfuhr häufig eine leichte entzündliche Reaktion auftritt, so kann man diese, wenn man nicht die unspezifische Reizwirkung der injizierten Emulsion als genügende Erklärung ansehen will, vielleicht noch dadurch erklären, daß der normal vorhandene Antikörper oder der nach der Vakzineeinfuhr in den Organismus binnen mehreren Stunden sich bildende Antikörper mit dem eingeführten Antigen sich bindet und daß dann die kleine Menge des entstehenden Anaphylatoxin die relativ leichtere Kutireaktion auch bei nicht infizierten Organismen hervorbringt.

Die Stärke der Kutireaktion mit Streptobazillenvakzin ist selbstverständlich von der Menge des Anaphylatoxins

abhängig, und das Anaphylatoxin ist die Ursache nicht nur der Hautentzündung, sondern auch der Abszeßbildung des Gewebes. Es ist auch wahrscheinlich, daß der anaphylaktische Antikörper gegen Streptobazillenvakzin bei Bubokranken in größerer Menge als bei Ulcus molle-Kranken vorhanden ist, da die Kutireaktion bei Bubokranken fast immer stärker als die der Ulcus molle-Kranken ist. (Siehe auch Versuch 8.)

Klinisch scheinen mir die Versuche dafür zu sprechen, daß bei der Bubonenentstehung im Laufe der Ulcus molleinfektion außer der einfach Entzündung erzeugenden Wirkung des Erregers in den Lymphdrüsen, dieser von mir nachgewiesene sich durch die Infektion entwickelnde anaphylaktische Zustand eine wesentliche Rolle spielt.

Behandlung der durch Ducreysche Streptobazillen erzeugten Bubonen.

Die bei dem Ulcus molle meist einige Wochen nach der Infektion auftretenden Bubonen (in ungefähr 30% aller Fälle) sind für den Patienten eine unangenehme Komplikation, die den Kranken weit mehr belästigen als der weiche Schanker selbst und wenn auch die verschiedensten Behandlungsmethoden für Bubonen angegeben wurden, so gibt es doch heutzutage keine, die wirklich ganz befriedigende Resultate lieferte.

Meine Versuchsresultate, die bei Bubokranken die Kutireaktion deutlich stärker zeigten, als bei Ulcus molle-Erkrankten, sowie die Ansicht, die ich eben angeführt habe, daß bis zu einem gewissen Grade der Bubo eventuell den Ausdruck einer anaphylaktischen Umstimmung des Organismus darstellt, ließe die Frage interessant erscheinen, ob es gelingt, Bubonen mit Streptobazillenvakzin kausal zu behandeln.

Ich habe mit Streptobazillenvakzin zwölf Bubokranke behandelt und dabei gute Resultate bekommen, so daß ich den Eindruck habe, daß diese spezifische Behandlung den üblichen Methoden überlegen ist.

Einige Fälle möchte ich hier in Kürze referieren.

Technik: Als Streptobazillenvakzin habe ich die gleiche Emulsion, die bei der Kutireaktion schon beschrieben wurde, verwendet und habe



immer intramuskulär für den Erwachsenen 0·5 bis 0·7 *ccm* als erstmalige Injektion gebraucht, bei einer zweiten Injektion wendete ich eine höhere Dosis an.

Fall 1. Olz., 25 Jahre alt, Schmied, am 3./X. in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Infektion etwa Mitte August 1912, 8 Wochen später Geschwür am Sulcus coronarius penis. Seit mehreren Tagen schmerzhafte Anschwellung in der rechten Inguinalgegend.

Status: Ein erbsengroßes Geschwür am Sulcus coronarius penis. Sehr schmerzhafte, über walnußgroß angeschwollene Lymphdrüse in der rechten Inguinalgegend, die Haut darüber stark dunkel lividrötlich verfärbt, die angeschwollenen Lymphdrüsen mit der Haut und deren Unterlage verwachsen; keine Fluktuation.

Diagnose: Ulcus molle im Sulcus coronarius penis, dolenter Bubo inguinalis dextr.

Behandlung mit Streptobazillenvakzin und Verlauf:

9./X. Vakzin 0·7 *ccm* intramuskulär in die Glutäalgegend injiziert; keine lokale Behandlung des Bubo.

10./X. Schmerzen am Bubo deutlich vermindert, so daß nur der Fingerdruck leicht schmerzhaft war. Temperatur 37·7°.

11./X. Bubo schmerzt nicht mehr, gerötete Haut deutlich abgeblaßt.

12./X. Bubo verkleinert.

14./X. Bubo weit mehr verkleinert, hart, schmerzfrei. Hautrötung fast verschwunden. Ulcus molle noch nicht geheilt.

Heildauer des Bubo zirka 5 Tage.

Fall 2. I. D., 23 Jahre alt, Schiffer, am 27./X in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Gegen Mitte Oktober 1912 Geschwüre an der Vorhaut des Penis, seit etwa 20./X. schmerzhafte Anschwellungen in beiden Inguinalgegenden.

Status: Drei linsengroße Geschwüre am Präputium, sehr schmerzhafte, über walnußgroße Bubonen in beiden Inguinalgegenden, die mit stark geröteter Haut bedeckt und auf der Unterlage nicht verschiebbar sind. Keine Fluktuation.

Diagnose: Ulcera mollia am Präputium des Penis, dolente Bubonen beiderseits.

Behandlung mit Streptobazillenvakzin und Verlauf:

28./X. Streptobazillenvakzin 0·7 *ccm* intramuskulär in die Glutäalgegend injiziert. Keine lokale Behandlung des Bubo.

29./X. Rötung der Haut über den Bubonen deutlich abgeblaßt. Temperatur 39·5°, leichter Kopfschmerz und Mattigkeit. Bubonen nicht mehr schmerzhaft.

30./X. Deutlicher Rückgang der Bubonen, Geschwüre an der Vorhaut abgeflacht ohne lokale Behandlung.

31./X. Linker Bubo deutlich verkleinert, kein Schmerz; rechter Bubo wieder leicht schmerzhaft.



1./XI. Rechter Bubo wieder stärker geschwollen, Haut leicht gerötet, Schmerzen nehmen zu; linker Bubo fast geheilt.

2./XI. Geschwüre am Penis bis auf einen kleinen Rest überhäutet. 2. Injektion von Streptobazillenvakzin 1·0 *ccm* in die Glutäalgegend.

3./XI. Schmerzen im rechten Bubo nur noch in geringem Grade.

4./XI. Rechter Bubo schmerzt nicht mehr, deutlich verkleinert, die gerötete Haut abgeblaßt.

5./XI. Keine Beschwerden mehr, geheilt.

Heildauer l. Bubo zirka 4 Tage, r. Bubo zirka 8 Tage.

Fall 3. Wk., 35 Jahre alt, Mechaniker, am 16./XI. in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Vor 4 Wochen Infektion, vor 3 Wochen Geschwür am Sulcus coronarius penis, seit 8 Tagen schmerzhafte Anschwellung an der rechten Inguinalgegend.

Status: 3 Geschwüre im Sulcus coronarius penis, stark schmerzhafter, über walnußgroßer Bubo in der rechten Inguinalgegend mit intensiv geröteter Haut bedeckt, die auf ihrer Unterlage nicht verschieblich ist. Keine Fluktuation, Temperatur 38·°.

Diagnose: Ulcera mollia im Sulcus coronarius penis. Dolenter Bubo inguinalis dextr.

Behandlung mit Streptobazillenvakzin und Verlauf:

17./XI. Die entzündlichen Erscheinungen des Bubo nehmen trotz lokaler feuchter Umschläge und absoluter Bettruhe zu.

18./XI. Streptobazillenvakzin 0·7 *ccm* intramuskulär in die Glutäalgegend injiziert.

19./XI. Schmerz im Bubo fast verschwunden, Rötung besteht noch, leichter Kopfschmerz, Temperatur 37·5°.

20./XI. Keine Schmerzen im Bubo, Rötung der Haut verblaßt, Bubo selbst deutlich verkleinert.

21./XI. Bubo wesentlich kleiner.

23./XI. Drüsenschwellung verkleinert, fast wie auf der gesunden Seite, die Geschwüre bestehen noch, sind aber durch Karbolsäureätzung und Jodoformpuder deutlich gebessert.

Heildauer des Bubo zirka 5 Tage.

Fall 4. K. J., 25 Jahre alter Arbeiter, poliklinisch behandelt.

Anamnese: 20./X. 3 Geschwüre im Sulcus coronarius penis.

24./X. Schmerzhafte Anschwellung in der linken Inguinalgegend.

Status: Vier ungefähr erbsengroße Geschwüre im Sulcus coronarius penis. Linke Inguinaldrüse über walnußgroß angeschwollen, die darüberliegende Haut sowie auf der Unterlage nicht verschiebbar, die Haut intensiv dunkelrot verfärbt, keine Fluktuation nachweisbar.

Diagnose: Ulcera mollia im Sulc. coron. penis. Dolenter Bubo inguinalis sinistr.

Behandlung mit Streptobazillenvakzin und Verlauf:



26./X. Streptobazillenvakzin 0·7 *ccm* intramuskulär injiziert, keine lokale Behandlung des Bubo. Ulcera mollia mit reiner Karbolsäure geätzt und mit Jodoform gepudert.

27./X. Schmerzen im Bubo fast geschwunden. Die Hautrötung hat deutlich zugenommen. Bubo zentral erweicht in etwa Fingerspitzgröße. Deutliche Fluktuation.

28./X. Keine Schmerzen mehr im Bubo, Hautrötung deutlich verblaßt, Fluktuation noch nachweisbar.

31./X. Die Rötung des Bubo ist fast geschwunden. Bubo selbst deutlich verkleinert, keine Fluktuation mehr nachweisbar. Ulcera mollia bestehen noch trotz Karbol- und Jodoformbehandlung.

2./XI. Bubo abermals verkleinert, hart, die Hautrötung vollkommen verschwunden, die vier Geschwüre bestehen noch.

Heildauer des Bubo zirka 7 Tage.

Fall 5. Ott., 25 Jahre alter Schiffer. 31./X. in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Zeit der Infektion nicht zu ermitteln. 10./X. Geschwür am Penis. 28./X. Schmerzhafte Anschwellung in der linken Inguinalgegend.

Status: Geschwür am Penis abgeheilt. Bubo in der linken Inguinalgegend über walnußgroß, zeigt deutliche Fluktuation, die Haut darüber dunkelrot verfärbt, sehr dünn, bei Fingerdruck leicht schmerzhaft.

Diagnose: Dolenter Bubo inguinalis purulenta sinistr.

Behandlung mit Streptobazillenvakzin und Verlauf:

31./X. Kleine Stichinzision des Bubo. Jodoformvaselininjektion.

1./XI. Die Hautrötung ist noch sehr stark, Bubo bei Fingerdruck leicht schmerzhaft. Streptobazillenvakzin 0·7 *ccm* in die Glutäalgegend injiziert.

2./XI. Keine Schmerzen im Bubo bei Fingerdruck, die Rötung deutlich abgeblaßt. Temperatur 37·5°.

4./XI. Bubo deutlich verkleinert, die Hautrötung deutlich abgeblaßt.

7./X. Geheilt und entlassen.

Heildauer des Bubo zirka 7 Tage.

Weitere sieben Bubofälle, die mit Streptobazillenvakzin behandelt wurden, verliefen ebenso gut, wie in den oben angeführten Fällen. Ihre Heildauer betrug ungefähr eine Woche.

Ich möchte im folgenden etwas ausführlicher auf die Wirkung des Streptobazillenvakzins auf die einzelnen Symptome des Bubo eingehen:

1. Der Schmerz der Bubonen läßt schon mehrere Stunden nach der Streptobazillenvakzininjektion nach und verschwindet meist einen Tag nach der Vakzininjektion, spätestens aber am zweiten Tage.



2. Die entzündliche Rötung der Haut, die den Bubo bedeckt, fängt schon 24 Stunden nach der Vakzininjektion an abzublassen und man sieht meist am zweiten Tage eine deutliche Abnahme der entzündlichen Rötung, die dann je nach dem Grade der Entzündung einige oder mehrere Tage später vollkommen verschwindet.

Bei Fall 4 beobachtete ich, daß die Rötung des Bubo am Tage nach der Vakzininjektion deutlich zunahm, jedoch am dritten Tage anfing abzublassen und endlich nach 4 Tagen ganz geschwunden war. Diese Erscheinung kann vielleicht analog der Lokalreaktion bei Hauttuberkulosen nach einer Tuberkulinreaktion erklärt werden.

3. Was die Verkleinerung der Bubonen anbetrifft, so ging diese fast parallel mit der Abblassung der Hautrötung; zuerst nahm der Bubo an Umfang ab, dann wurde die Konsistenz härter, wozu es einige oder mehrere Tage bedurfte, je nach dem Grade der anfänglichen Schwellung, bzw. der pathologischen Veränderung der betreffenden Lymphdrüsen, schließlich kam es wieder zu normalen Verhältnissen.

Die Indikation für die Vakzinbehandlung ist in jedem Zustand der Bubonen nach Ulcus molle gegeben, wo entweder nur Schmerzen an den betreffenden entzündlichen Lymphdrüsen vorhanden sind, oder wo die Lymphdrüsen sehr stark angeschwollen sind, mit der geröteten Haut und ihrer Unterlage verwachsen sind, sogar in den Fällen, wo es bereits zu einer leichten Vereiterung gekommen ist.

Meist genügt eine Injektion, doch kann auch ausnahmsweise eine zweite Injektion nötig sein, wie auch bei einem meiner zwölf Bubofälle eine zweimalige Vakzininjektion notwendig war.

Die Heildauer bei der Vakzinbehandlung beträgt durchschnittlich eine Woche. Es ist natürlich selbstverständlich, daß die Wirkung um so sicherer und die Dauer der Heilung um so kürzer sein wird, je früher die Vakzinbehandlung einsetzen kann.

Als Nebenerscheinungen der Vakzinbehandlung kommen der lokale Schmerz an der Injektionsstelle und die Störungen des Allgemeinbefindens in Betracht, die viel-

leicht als eine anaphylaktische Erscheinung nach der Antigeneinfuhr erklärt werden können.

a) Der Schmerz an der Injektionsstelle ist sehr verschieden, je nach der Reaktionsfähigkeit des Kranken und geht meistens binnen einiger Tage durch kalte Umschläge zurück. Um diese unangenehme Nebenerscheinung zu vermeiden, ist es wichtig, die Vakzininjektion nicht oberflächlich subkutan, sondern möglichst tief intramuskulär auszuführen.

b) Als Störung des Allgemeinbefindens zeigt sich zuerst eine Temperatursteigerung, die am Abend desselben oder am Tage nach der Vakzininjektion ihr Maximum erreicht und rasch vorübergehend ist. Das Fieber tritt nicht immer ein und ist ebenso wie der Schmerz an der Injektionsstelle verschieden. Die Temperaturen schwanken zwischen 37·5° und 39·5°. Außerdem klagen die Kranken oft über leichten Kopfschmerz und allgemeine Mattigkeit, die aber ebenfalls rasch vorübergehend sind.

Die Heildauer der mit den bisherigen Methoden behandelten Bubonen ist im allgemeinen sehr verschieden. Doch heilen Bubonen von über Walnußgröße, über denen die Haut stark gerötet ist, meist nicht unter einigen Wochen und nach einem chirurgischen Eingriff kaum vor einem Monat ab.

Dem gegenüber erscheint mir die Vakzinbehandlung der Bubonen in Anbetracht ihrer kurzen Heildauer als eine gute Methode, die auch für kosmetische Zwecke sehr geeignet ist. Die Heilung der Bubonen kann aber sicherlich noch günstiger beeinflußt werden, wenn man die Vakzinbehandlung mit der üblichen lokalen Therapie (Umschläge etc.) kombiniert, was ich in meinen Versuchen absichtlich vermieden habe.

Veröffentlichungen von anderer Seite über Streptobazillenvakzinbehandlungen von Bubonen habe ich nicht finden können. Erwähnt sei nur eine Publikation meines japanischen Kollegen T. Tamura in einer der letzten japanischen Zeitschriften für Dermatologie und Syphilis.

Auch nach seinen Angaben ist die Vakzinbehandlung eine gute und erfolgreiche Methode zur Behandlung der Bubonen. Das von ihm verwendete Vakzin besteht aus einer Emulsion von abgetöteten Streptobazillen, die auf Eigelb-Agar, Aszitesagar, Glyzerinagar, Bouillon und sogar einfachem Agar-Agar üppig wuchsen. Jedoch nach meinen Erfahrungen, ebenso wie nach den Angaben vieler Autoren (Lenglet,



Besancon, Criffon, Le Sourd, Babes, Tomaszewski, F. Fischer, Lipschütz und Stein) wachsen die Streptobazillen, die Erreger des Ulcus molle, nicht auf einfachem Agar-Agar, Aszitesagar und Bouillon, und so glaube ich, daß das Vakzin Tamuras von dem von mir dargestellten Streptobazillenvakzin verschieden ist und nicht mit meinen Versuchen in Einklang zu bringen ist.

Was die Wirkung des Vakzins auf die Ulcera mollia selbst anbetrifft, so scheint mir die Heilung der Ulzera durch Vakzininjektionen wenig beeinflußt zu werden, da ich in meinen Versuchen nur zweimal die Geschwüre ohne Zuhilfenahme einer lokalen Behandlung abheilen sah. Dies widerspricht den Angaben N. Nakanos und Takemotos, welche bei der Vakzinbehandlung einen guten Einfluß auch auf die Heilung der Ulcera mollia gesehen haben. Über die Natur der von ihnen verwendeten Streptobazillen fehlen in ihrer Arbeit genauere Angaben.

Neben meiner Vakzinbehandlung habe ich bei Ulcus molle-Kranken lokal eine mit Streptobazillen dargestellte Salbe verwendet: Streptobazillen-Emulsion, und zwar in der doppelten Menge, wie sie für die Kutireaktion gebraucht wurde, 5·0, Vaselin 20·0.

Nach meinen Erfahrungen scheint mir die Streptobazillensalbe ebenfalls keine Rolle bei der Heilung des Ulcus molle zu spielen.

Nach Angabe von R. H. Herbst (1912) lieferte die Behandlung mit Streptobazillensalbe gute Erfolge, doch waren die von ihm aus den Ulzera gezüchteten Bakterien-Pseudodiphtheriebazillen, die mit Streptobazillen vermischt waren. Nach seinen Angaben erscheint es mir zweifelhaft, ob seine sogenannte Streptobazillensalbe überhaupt Ducreysche Streptobazillen enthalten hat.

Wie wirkt die Streptobazillenvakzine auf die Bubonen?

Wenn eine gesteigerte Bakteriolyse oder Phagozytose im Organismus nach der Vakzineinfuhr zustande käme und diese den Verlauf der Bubonen begünstigen würde, so müßte dieselbe auch wenigstens irgend einen guten Einfluß auf die Ulcera mollia ausüben, wo doch Streptobazillen reichlich vorhanden sind. Das ist jedoch nach meinen Versuchen nicht nachweisbar, obgleich das Streptobazillenvakzin auf die Bubonen sehr gut



wirkt. Vermutlich spielt aber die Phagozytose nach der Vakzininjektion auch für die Heilung der Bubonen keine große Rolle.

Was die Frage einer eventuellen **Immunität** bzw. aktiven Immunität des Organismus anbetrifft, so möchte ich an dieser Stelle nur kurz erwähnen, daß der Körper nach der Vakzininjektion keine Immunität aufweist, welche imstande wäre, ein nachträglich eingeführtes Antigen (Streptobazillenvakzin) zu neutralisieren oder die Streptobazillen am Krankheitsherde in ihrem Wachtum zu stören oder abzutöten (cfr. nächstes Kapitel über Immunität).

Meines Erachtens spielt eine nach der Vakzininjektion entstehende Antianaphylaxie die Hauptrolle bei der Heilung des Bubo: nach dem Ausfall der Kutireaktion bei Bubokranken, der, wie ich gesagt habe, gegenüber der Reaktion bei unkomplizierten Ulcus molle-Fällen stets wesentlich stärker ist, müssen wir annehmen, daß sich der Körper des Bubokranken in einem anaphylaktischen Zustande befindet, mithin anaphylaktische Antikörper enthält. Führen wir nun dem Körper ein Antigen in Form von Streptobazillen zu, so kann man nach der Friedbergerschen Theorie annehmen, daß sich dieses Antigen mit dem im Körper vorhandenen anaphylaktischen Antikörpern unter Mitwirkung des Komplements zu Anaphylatoxin verbindet. Dadurch wird der anaphylaktische Antikörper gleichsam unwirksam und dies scheint mir die Ursache der Buboheilung zu sein.

Über die Ursache der Bubonen bei Ulcus molle.

Nach den Angaben von vielen Autoren (Colombini, Bezancon, Griffon und Le Sourd, Lenglet, Lipschütz und Tomasczewski usw.) muß man annehmen, daß die Bubonen durch die eingedrungenen Streptobazillen in die regionären Lymphdrüsen bedingt sind.

Da das Streptobazillenvakzin auf die Buboheilung eine eklatante Wirkung ausübt, während es bei Ulcus molle fast gar keinen Einfluß hat, könnte man daraus schließen, daß auch die Ätiologie eines Bubo und eines Ulcus molle ver-

schieden ist, und zwar so, daß vielleicht der Bubo nicht nur durch die eingedrungenen Streptobazillen allein entsteht, sondern auch durch ein von innen abgegebenes Gift, welches aber nicht als einfaches Bakterientoxin wirkt, sondern sich eventuell mit dem Antikörper zu einem neuen Gift verbindet, das auf das Gewebe giftiger und schädlicher wirkt, als Streptobazillen allein oder mit deren Toxinen zusammen.

Ob der Bubo nur durch den mechanischen Reiz von den in die Lymphdrüsen eingedrungenen Streptobazillen oder die schädliche Wirkung deren Gifte bedingt wurde, weiß man nicht; vielleicht spielt das letztere die Hauptrolle dabei. Nach meinen Versuchen (das Nähere siehe nächstes Kapitel über das Streptobazillengift) ist das Gift der Streptobazillen nur ein Endotoxin (kein Exotoxin). Somit muß man annehmen, daß die Entstehung der Bubonen durch die Toxinwirkung nur insofern stattfinden kann, daß die in den betreffenden Lymphdrüsen massenhaft wachsenden Streptobazillen dort relativ rasch zu grunde gehen und daß das dadurch frei werdende Endotoxin die Entzündung verursacht.

Aus meinen Versuchen sieht man aber, daß das Vakzin, das Endotoxin der Streptobazillen, für den gesunden Organismus nicht so stark giftig wirkt als bei Bubokranken, bei denen nicht nur starke lokale Erscheinungen, sondern auch allgemeine Störungen, und zwar anaphylaktische Erscheinungen auftreten. Streptobazillengift in kleinerer Menge verursacht keine starke Entzündung und keine Vereiterung; erst nach Verbindung des Antigen mit dem betreffenden Antikörper entsteht eine stärkere Giftigkeit (Anaphylatoxin). Es ist deswegen nicht fehlgehend, anzunehmen, daß der Bubo bei Ulcus molle durch dieses neugebildete Gift, Anaphylatoxin entsteht. Um dies weiter zu bestätigen, möchte ich folgende Beweise anführen:

Die Heilung des Streptobazillenvakzins bei Bubonen, die weder die Folgeerscheinungen einer Immunität bzw. Antitoxinbildung oder bakterizide Wirkung, noch einer gesteigerten Phagozytose des betreffenden Organismus ist, ist nach meiner oben dargelegten Auffassung, durch den antianaphylaktischen Zustand des Körpers, der nach der Antigeneinfuhr entsteht,



zu erklären. Das eingeführte Antigen (Vakzin) verbindet sich mit dem betreffenden Antikörper, welcher im Verlaufe der Streptobazilleninfektion im betreffenden Organismus gebildet wird und eine sehr wichtige Komponente für die Entstehung der Bubonen sein dürfte. Infolge des Verschwindens des Antikörpers im betreffenden Organismus wird andererseits der Bubo zur schnellen Heilung kommen.

Ich nehme also an, daß der Bubo nicht nur durch die eingedrungenen Streptobazillen selbst, sondern durch das sogenannte Anaphylatoxin von Streptobazillen entsteht.

II. Bakteriologisch-serologische Versuche.

Über die Kultur der Streptobazillen unter besonderer Berücksichtigung meiner neuen Nährböden.

Seitdem der Erreger von Ulcus molle von Ducrey zuerst entdeckt wurde und ihm Reinkulturen gelungen waren, sind verschiedene Nährböden für die Streptobazillen angegeben worden. Darüber will ich hier nur ganz kurz referieren, um dann auf meinen neuen Nährboden für Streptobazillen überzugehen.

Reinkulturen auf Nährböden von Hautextrakten waren zuerst Istomanoff und Akspianz (1897), sowie später Langlet (1901) gelungen.

Auf Aszitesagar hat zuerst Maréchal (1898) und im Jahre 1899 auf Agar-Nutrose-Schweineserum O. v. Petersen Reinkulturen von Streptobazillen erzielt.

Sowinski (1908) war außer auf Aszitesagar auch in einer mit hämorrhagischem Exsudat versetzten Bouillon die Reinkultur gelungen.

Blutagar (aus einer Mischung von Kaninchen- oder Menschenblut und Fleischwasseragar (1 : 2) wurde zuerst von Besancon, Griffon und Le Sourd (1901) als der beste unter den damaligen bekannten Nährböden für Streptobazillen empfohlen. Das flüssige Blut von Meerschweinchen, Kaninchen und Menschen benützte zuerst Himmel (1901), welches sich als Nährmedium sehr geeignet erwies.



Daß Blutagar, Kondenswasser von Blutagarröhrchen und flüssiges Blut von Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen als Nährböden für den Streptobazillus besser geeignet seien, als die obengenannten Nährböden, wurde in letzter Zeit von vielen Autoren bestätigt (Majocchi 1901, E. Tomasczewski 1903, Fischer 1903, Respighi 1903, Lipschütz 1905).

Auch nach meiner Erfahrung sind Blutagar, Kondenswasser desselben und flüssiges Blut die besten Nährmedien; es ist bei ihrer Herstellung und Benützung folgendes zu beachten:

Ich habe das Blut von Kaninchen aus der Art. carotis, bei Menschen aus der Ven. mediana, bei Hammeln aus der Ven. jugularis mittels sterilisierten langen Troikars entnommen und in sterilen, mit Glasperlen versehenen Glaskolben aufgefangen; dann wurde kräftig geschüttelt, um eine Gerinnung zu verhüten.

Als Zusatz zu Agar erscheint mir Kaninchenblut am besten, doch sind Menschen- und Hammelblut auch geeignet. Man wird öfters finden, daß die Streptobazillen, die schon mehrere Generationen hindurch auf Blutagar gut gewachsen waren, auf den unter den vorsichtigsten Kautelen dargestellten Nährböden ohne irgend welchen Grund nicht mehr üppig wachsen. Als Ursache kann man verschiedene Momente annehmen. Vor allem ist es aber wichtig, daß die Nährböden ziemlich feucht und weich sind. Dementsprechend muß man das Mengenverhältnis des flüssigen Blutes zum Fleischwasseragar, das gewöhnlich 1 : 2 beträgt, abändern.

Über 10 Tage im Eisschrank aufbewahrter Blutagar ist als Nährboden für Streptobazillen nicht mehr geeignet. Am besten ist frisch dargestellter Blutagar, worauf die Streptobazillen üppig wachsen. Am besten gedeihen sie in der Nähe des Kondenswassers der Blutagarröhrchen.

Flüssiges Blut ist ebenfalls ein gutes Nährmedium, doch wachsen die Streptobazillen in verdünntem Blut (Verdünnung des Blutes mit Bouillon 1:2) besser als im reinen Blut.

Im Kaninchenserum wachsen die Streptobazillen um so besser, je größer die Menge des gelösten Hämoglobins ist. Im Serum von Menschen und Hammeln gedeihen sie meistens nicht.

Aus flüssigen Nährböden sind die Bazillen sehr schwer auf festen Blutagar zu übertragen, ebenso schwer sind sie von Blutagar auf Aszitesagar, Serumagar und halb koaguliertem Pferdeserum, worin sie schlecht wachsen, überzuimpfen.

Die Streptobazillen, die von mir gezüchtet wurden, wuchsen nicht auf gewöhnlichem Agar-Agar und in Bouillon.

Die erste Generation der Streptobazillen direkt aus dem Krankheitsherde wuchs auf Blutagar langsam und wurde erst



nach zwei Tagen deutlich sichtbar. In 3 bis 4 Tagen erreicht die Kultur das Maximum ihrer Entwicklung. Die Kolonien sind rund, ungefähr hanfkorngroß, über die Oberfläche des Blutagars halbkuglich hervorragend, meist im Zentrum leicht eingesunken, eine zentrale Delle zeigend, grauweiß oder leicht bräunlich-grauweiß, nicht konfluierend und haben eine ziemlich feste Konsistenz.

In der dritten Generation wachsen die Steptobazillen schneller, sie sind meist 24 Stunden nach der Impfung auf frischem Blutagar üppig entwickelt und erreichen nach 48 Stunden das Maximum ihrer Entwicklung. Sie haben ein etwas anderes Aussehen als die erste Generation, und zwar handelt es sich um tautropfenähnliche, stark glänzende, etwas kleinere, meist isolierte, oft in der Mitte eine zentrale Delle zeigende Kolonien.

Diese Streptobazillen sind noch lebensfähig nach 50 Generationen, wenn man sie täglich auf neuen frischen Nährboden überimpft.

Das Aussehen einer Kultur, die einmal den Menschen passiert hat, ist das gleiche wie das oben geschilderte.

Die so von mir gezüchteten Streptobazillen sind für den Menschen pathogen. Sie bilden 24 Stunden nach der Inokulation, wobei mittels Platinöse eine ganz geringe Menge einer 24stündigen Blutagarkultur nach Skarifikation mit einem scharfen Messer in die Haut unter streng aseptischen Maßregeln eingerieben wurde, zirka hanfkorngroße Pusteln mit einem grenzenden entzündeten Hof an der geimpften Hautstelle.

Diese Pusteln konfluieren zirka 3 Tage nach der Inokulation zu einer großen Pustel, die mit schmutzig bräunlicher Kruste bedeckt ist. Am Boden der Kruste zeigt sich ein typisches Geschwür wie beim Ulcus molle. Im Pustelinhalt finden sich zahlreiche Streptobazillen. Aus dem Eiter der Pusteln gelang es, Streptobazillen-Reinkulturen zu erhalten. Das Geschwür heilt meist spontan in zirka 10 Tagen ab.

Die Übertragung einer 24stündigen Blutagarkultur auf die Kornea und Genitalhaut von Kaninchen sowie auf die



Genitalhaut von Meerschweinchen mißlang nach der beim Menschen ausgeführten Impfmethode.

Nach einer intrakutanen Injektion einer Streptobazillenemulsion, welche einer 24 Stunden alten Blutagarkultur entnommen und im Kondenswasser des Röhrchens fein emulgiert worden war, entstand an der Genitalhaut der Kaninchen am nächsten Tage eine leichte entzündliche Anschwellung, die in der Mitte eine zirka hanfkorngroße Abszeßbildung aufwies, welche sich aber später nicht zu einem Geschwür umwandelte, sondern allmählich resorbiert wurde.

Da die Streptobazillen auf den gewöhnlichen Nährböden nicht wachsen und als festes Nährmedium Blutagar am besten ist, der aber stets frisch zubereitet werden muß, da es ferner nicht immer gelingt, das Blut vollkommen steril zu entnehmen, so ist eine Reinzüchtung von Streptobazillen nicht ganz einfach; außerdem sind die Blutnährböden teuer.

Ich habe mich nun damit beschäftigt, brauchbare Nährböden für Streptobazillen möglichst einfach und billig herzustellen.

Als Blut für die Nährböden wurde defibriniertes Hammelblut vom Schlachthof gewählt, da Hammelblut sehr billig und leicht zu erhalten ist.

1. Dieses defibrinierte Hammelblut wurde in großen Glaskolben 2 bis $2^1/_2$ Stunden lang bei 60° C im Wasserbad erhitzt, bis es halb geronnen war und eine schokoladenähnliche Farbe zeigte. Dieses so sterilisierte halb geronnene Blut muß vor dem Gebrauch tüchtig geschüttelt und möglichst fein emulgiert werden. Dann wird 3%iger Fleischwasseragar bei 100° C verflüssigt und auf 60° C abgekühlt. Diesen flüssigen Fleischwasseragar mischt man mit dem sterilisierten Hammelblut im Verhältnis von 1 : 1 oder 2 : 1 und läßt diese Mischung in einem Röhrchen schräg erstarren.

Um die Sterilisation dieser so gewonnenen Nährböden zu prüfen, läßt man die Röhrchen 24 bis 48 Stunden bei 38° im Brutschrank stehen. Die Nährböden haben die Farbe von Schokolade und ihre Oberfläche ist feucht, lackartig glänzend; das Kondenswasser ist fast klar oder nur etwas bräunlichrot verfärbt.

2. Defibriniertes Hammelblut wird mit dem gleichen Volumen von gewöhnlicher Bouillon gemischt, diese Mischung wie oben erhitzt und schräg gestellt.



3. Defibriniertes Hammelblut allein oder eine Mischung mit gewöhnlicher Bouillon in gleichen Mengen wird 20 Stunden bei 60° C im Wasserbade erhitzt, dann im Eisschrank aufbewahrt und am nächsten Tage nochmals erhitzt. Aus diesem sterilisierten Hammelblut oder der Mischung von Hammelblut und Bouillon stellt man wie oben schräge Blutagarröhrchen her.

4. Defibriniertes Hammelblut oder eine Mischung von defibriniertem Hammelblut mit gewöhnlicher Bouillon zu gleichen Teilen wird 1 bis $1^1/_2$ Stunden lang bei 70° C im Wasserbad erhitzt. Dann verfährt man wie oben geschildert.

Auf diesen 4 Nährböden wachsen die Streptobazillen in 24 Stunden ebenso üppig wie auf anderen Blutagarnährböden und erreichen nach 48 Stunden das Maximum ihrer Entwicklung.

Das Aussehen dieser Kolonien sowie das mikroskopische Bild der so gezüchteten Streptobazillen sind die gleichen wie die auf dem anderen Blutagar gewachsenen Streptobazillen.

Über das Streptobazillengift.

Über Versuche mit den Giften der Streptobazillen ist bis jetzt nur wenig bekannt. Nach Angabe von Sowinsky (1908) zeigen die durch Alkoholfällung dargestellten Toxine von Streptobazillen eine lokale und allgemeine Wirkung, die lediglich an den Streptobazillenleib gebunden ist. Die von ihm gezüchteten Streptobazillen hatten Eigenbewegung und waren für Menschen und Tiere nicht pathogen. Es scheint mir aber auch hier sehr zweifelhaft, ob seine Bazillen auch wirklich Erreger des Ulcus molle waren.

Zur Beantwortung der Frage, ob das Streptobazillengift ein Endotoxin oder Exotoxin ist, habe ich folgenden Versuch angestellt:

Lösung I. Aus einer großen Anzahl Kaninchenblutagarröhrchen, worauf die Streptobazillenkulturen 24 Stunden nach der Beimpfung sehr üppig aufgegangen und im Kondenswasser sogar sehr reichlich gewachsen waren, wurde, nachdem die Kolonien von der Oberfläche des Blutagars sehr gut entfernt worden waren, das Kondenswasser von vier Röhrchen gesammelt und mit 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Diese Kondenswasserlösung, in der massenhaft Streptobazillen nachweisbar waren, wurde durch sterilisierte dicke Gaze filtriert, 3 Stunden bei 45° C im Wasserbad erhitzt, um die Bazillen abzutöten, und im



Schüttelapparat über 24 Stunden geschüttelt, um eine Embolie bei den venösen Injektionen zu vermeiden.

Ferner stellte ich mir eine Lösung II dar, indem ich die oben angegebene Kondenswasserlösung (Lösung I) durch ein sterilisiertes Tonfilter filtrierte und den Filterrückstand, in dem wieder sehr viel Streptobazillen nachzuweisen waren, mit gewöhnlichem sterilen Kondenswasser von Kaninchenblutagarröhrchen (Kondenswasser von 4 Röhrchen, auf deren Blutagar keine Bazillen gezüchtet waren, mit 1 *ccm* phys. Kochsalzlösung verdünnt) bis zum gleichen Volumen verdünnte und dann wieder wie oben angegeben sterilisierte.

Eine Lösung III wurde hergestellt, indem das Filtrat der zweiten Lösung, worin keine Streptobazillen nachweisbar waren, drei Stunden bei 45° C im Wasserbad sterilisiert wurde. (Lösung III.)

Versuch mit Lösung I.

Intravenöse Injektion bei gesunden Meerschweinchen:[1])

Nr. des Tieres	Gewicht	Dosis der Lösung I pro 100 g Tier intravenös	Resultate
15	180	1·0	Fast gesund.
14	190	1·5	Unruhig, sträubt die Haare.
13	180	2·0	Unruhig, nach 7 M. leichte Krämpfe, erholt sich wieder.
19	180	2·5	Sofort Seitenlage, nach 2 Mon. tot, Lunge leicht aufgebläht, hämorrhag. Blut halb geronnen.

Das Kondenswasser, worin die Streptobazillen sehr üppig wuchsen, ist nicht so giftig für normale Meerschweinchen. Erst bei 2·5 *ccm* pro 100 *g* Tier beginnt die tödliche Dosis; unter einer Dosis von 2·0 bleiben die Tiere am Leben.

Versuch mit **Lösung II.** gesunden Meerschweinchen intravenös injiziert:

[1]) Ich habe absichtlich diese Lösungen intravenös injiziert, da sie bei intraperitonealen Injektionen für gesunde Meerschweinchen nur in großer Dosis tödlich wirken.

Nr. des Tieres	Gewicht	Dosis der Lösung II pro 100 g Tier intravenös	Resultate
45	200	2·0	Unruhig, leichte Dyspnoe. Erholt sich wieder.
20	180	2·5	Sofort unruhig. dyspnoisch, 5 St. nach Injektion tot, Lungen leicht aufgebläht, hämorrhag. Blut halb geronnen.

Die Giftigkeit von Lösung II ist die gleiche wie von Lösung I.

Versuch mit **Lösung III** gesunden Meerschweinchen intravenös injiziert:

Nr. des Tieres	Gewicht	Dosis der Lösung III pro 100 g Tier intravenös	Resultate
21	180	2·5	Unruhig, sträubt die Haare.
25	220	3·5	Sofort Seitenlage, tonische Krämpfe, nach 3 M. erholt es sich wieder, nach 30 M. starke Dyspnoe.
24	200	4·0	Sofort Seitenlage, erholt sich aber wieder, nach 30 M. starke Dyspnoe.

Die Giftigkeit der Lösung III ist wesentlich geringer. Erst 4·0 pro 100 *g* Tier ist eine fast tödliche Dosis. Daraus kann man schließen, daß die Streptobazillen ihr Gift nicht sezernieren, sondern daß sie an die Bakterienleiter gebunden sind.

Mitunter kommt es vor, daß die Giftigkeit der Bakterienemulsion nach der Filtration mit dem Tonerdefilter abnimmt, wodurch Fehler entstehen. Um diesen Fehler zu vermeiden, habe ich eine Lösung IV in folgender Weise dargestellt:

Das Kondenswasser von 4 Röhrchen des mit Streptobazillen bewachsenen Blutagar von Kaninchenblut mit 1·0 phys. Kochsalzlösung verdünnt, mit Tonerdefilter filtriert und wie das erstere erhitzt.

Die Giftigkeit der Lösung IV ist fast ebenso groß wie die der Lösung III.



Ich möchte besonders hervorheben, daß gesunde Meerschweinchen eine derartig große Menge von 4 *ccm* (pro 100 *g* Tier) Filtrat des Kondenswassers, in welchem die Streptobazillen sehr üppig oder nicht gewachsen waren, als intravenöse Injektion gut vertragen können.

Lösung I und II sowie III und IV sind bezüglich ihrer Giftigkeit fast gleich. Lösungen I und II sind deutlich giftiger als Lösungen III und IV. Daß die Lösung III nicht so giftig ist als die Lösungen I und II, kann nicht etwa durch die Absorption des Giftes im Tonerdefilter beim Filtrieren erklärt werden, sondern muß als ein Fehlen des Streptobazillengiftes im Filtrat angesehen werden; d. h. also, das Toxin ist an die Bazillen gebunden und wird nicht von ihnen abgegeben. Erst nach Zerstörung der Bazillenleiber wird das Gift frei.

Nach diesen Ergebnissen ist es nun leichter erklärbar, daß bei Bubokranken bei der Kutireaktion auch nach der Injektion von abgetöteten Streptobazillenemulsionen eine Abszeßbildung zustande kommt..

Um den Grad der Giftigkeit der Streptobazillen bzw. des Vakzins festzustellen, habe ich folgende Streptobazillenemulsion hergestellt:

Versuch 1: Die Kolonien von 4 Kaninchenblutagar-Röhrchen wurden in 1 *ccm* phys. Kochsalzlösung möglichst fein emulgiert und 2 Stunden lang bei 60° C im Wasserbad abgetötet. Die so gewonnene Emulsion wurde in einem sterilisierten, mit kleinen Glasperlen versehenen Glaskolben über 24 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt, wieder um eine Embolie bei der intravenösen Injektion zu vermeiden.

Diese Emulsion wurde normalen Meerschweinchen in die Vene injiziert, um den Grad der Giftigkeit festzustellen.

Nr. des Tieres	Gewicht	Dosis der St. B.-Emulsion pro 100 g Tier intravenös	Resultate
1	220	1·0	Fast gesund.
2	270	1·0	Fast gesund.
9	250	1·5	Leicht erkr., ca. 10 St. n. d. Inj. tot.
3	210	1·5	Stark erkr., ca. 9 St. n. d. Inj. tot.
4	290	1·5	Stark erkr., ca. 8 St. n. d. Inj. tot.
7	290	2·0	Stark erkr., ca. 8 St. n. d. Inj. tot.
5	220	2·0	Sehr stark erkr., 3 M. n. d. Inj. tot.

Die Streptobazillenemulsion wirkt nicht unter 1·0 pro 100 *g* Tier tödlich, ist aber über 1·5 *ccm* tödlich; bei einer Dosis von 2 *ccm* sterben alle Tiere in kurzer Zeit.

Über Immunität und Anaphylaxie durch Streptobazillen.

Nach den klinischen und experimentellen Erfahrungen mußte man im allgemeinen annehmen, daß eine Immunität bei Menschen und Tieren durch Ducreysche Streptobazillen nicht zustande kommt. Sehr interessant waren daher die Angaben von Thibierge, Ravaut und Le Sourd, die am Lidrand bei Affen nach wiederholten Impfungen mit Streptobazillen eine regionäre Immunität erzielen konnten. Diese Angabe von Thibierge veranlaßte mich nun zu der Frage, ob bei Vorbehandlung mit Streptobazillen eine aktive oder eine passive Immunisierung zustande kommt oder nicht.

Zur Beantwortung dieser Frage habe ich folgenden Versuch gemacht:

Bei einem Kollegen wurden:

9./X. einige Tropfen von Streptobazillenvakzin am linken Oberarm intrakutan injiziert.

10./X. Ganz leichte Rötung an der Impfstelle, keine subjektiven Klagen. Streptobazillenvakzin 0·4 *ccm* in die rechte Glutäalgegend intrakutan, jedoch etwas tiefer als sonst bei Kutireaktion injiziert wurde.

11./X. Am linken Oberarm keine Rötung, leichter Schmerz in der rechten Glutäalgegend, leichtes Fieber (37·5° C).

14./X. Streptobazillenvakzin 0·8 *ccm* in die linke Glutäalgegend intrakutan injiziert.

15./X. Der Schmerz in der linken Glutäalgegend ist stärker als bei der ersten Injektion.

18./X. Streptobazillenvakzin 1·6 *ccm* in die rechte Glutäalgegend intrakutan injiziert.

19./X. Die Haut an der Injektionsstelle ist sehr stark gerötet, der Schmerz stärker als bei der letzten Injektion.

27./X. Am linken Oberarm, wo am 9./X. das Vakzin injiziert worden war, wird nach leichter Skarifikation der Haut mit dem scharfen Messer eine kleine Menge lebender Streptobazillen (24 Stunden alt auf Kaninchenblutagar gezüchtet) unter streng aseptischen Maßregeln eingerieben. Am rechten Oberarm werden einige Tropfen Streptobazillenvakzin intrakutan injiziert.

28./X. Am linken Oberarm mehrere zirka hanfkorngroße Pusteln mit einem roten Hof, leicht schmerzhaft. In diesem Pusteleiter werden mikroskopisch zahlreiche typische Streptobazillen nachgewiesen. Die



bakteriologische Untersuchung des Eiters ergibt eine Reinkultur von Streptobazillen.

Am rechten Obcrarm sehr starke, über zweimarkstückgroße entzündliche Rötung mit starker Induration und zentraler kleiner Pustelbildung wie bei der Kutanreaktion Bubokranker; stark schmerzhaft.

24./X. Pustel am l. Oberarm konfluiert zu einer fingerspitzgroßen Pustel, deren Grund ein typisches Geschwür zeigt.

30./X. Geschwür am linken Oberarm mit dicker schmutzigbräunlicher Kruste bedeckt und seichter geworden. Reaktive Entzündung am rechten Oberarm deutlich abgenommen, aber noch daumenspitzgroß und stark gerötet, induriert und sehr schmerzhaft.

31./X. Geschwür am linken Oberarm fast geheilt; abermals in die Nähe dieses Geschwüres eine 24 Stunden alte Streptobazillenkultur wie am 27./X. inokuliert.

1./XI. Fingernagelgroße Pustel mit stark entzündlichem roten Hof. Im Eiter dieser Pustel viele Streptobazillen mikroskopisch nachgewiesen und als Reinkultur kulturell. Der Grund der Pustel zeigt wieder ein typisches Geschwür.

2./XI. Geschwür mit dicker, schmutzigbräunlicher Kruste bedeckt, darunter mäßige Menge von dickem Eiter, in dem Streptobazillen in Masse nachgewiesen wurden.

4./XI. Geschwür noch mit dicker Kruste bedeckt, entzündlicher roter Hof deutlich abgeblaßt.

6./XI. Geschwür fast geheilt.

Kontrollversuch.

31./X. Am linken Oberarm Reinkultur von Streptobazillen (24 Stunden alt) wie im Versuch inokuliert.

1./XI. Fingernagelgroße Pustelbildung mit stark entzündlichem roten Hof. Im Eiter sehr viel Streptobazillen mikroskopisch nachweisbar. Reinkultur von Streptobazillen. Der Grund der Pustel zeigt ein typisches Geschwür.

2./XI. Geschwür mit dicker schmutzigbräunlicher Kruste bedeckt, darunter dicker Eiter in massiger Menge, in welchem noch viele Streptobazillen nachgewiesen werden konnten.

4./XI. Die Kruste vertrocknet; Entzündung deutlich zurückgegangen.

6./XI. Geschwür fast geheilt.

Daraus ergibt sich folgendes:

Die Kutireaktion wurde, wie schon früher beschrieben, nach der Vakzinvorbehandlung deutlich stärker als bei der erstmaligen Vakzininjektion.

Die Inokulation mit Streptobazillen ist nach der Vakzinvorbehandlung ebenso positiv wie ohne



Vakzinvorbehandlung. Die beiden Geschwüre nach der Inokulation heilten spontan in zirka 6 Tagen.

Außerdem habe ich noch einen Inokulationsversuch bei einem Kranken gemacht, bei dem ein Ulcus molle am Penis und ein dolenter Bubo in der linken Inguinalgegend nach einer Vakzininjektion fast geheilt waren. Auch bei diesem Fall gelang die Reinokulation mit Streptobazillen.

Es kommt also im Verlaufe der Streptobazillenaffektion ebenso wie nach der Vakzinvorbehandlung keine aktive Immunität des Organismus zustande.

Versuche über eine passive Immunität.

Zwei normale Kaninchen wurden mit Streptobazillenvakzin intraperitoneal in steigenden Dosen (1·0, 1·5, 3·0) dreimal in zirka fünftägigen Intervallen injiziert. Zwei Wochen nach der letzten Injektion wurde den Kaninchen Blut entnommen und der Pfeiffersche Versuch an zwei gesunden Meerschweinchen ausgeführt:

Nach der intraperitonealen Injektion der lebenden Streptobazillenemulsion mit einem normalen und mit dem „Immun"-serum von Kaninchen, trat erst nach 2½ Stunden eine deutliche Verminderung der Streptobazillen in der Peritonealhöhle ein, sonst konnten keine morphologischen Unterschiede zwischen den beiden nachgewiesen werden.

Außerdem wurde noch ein Versuch angestellt, indem ich Meerschweinchen Antigen und Antiserum gleichzeitig intravenös injizierte.

Versuch 2.

Als Antigen wurde die Streptobazillenemulsion, die bei Versuch 1 gebraucht wurde, verwendet.

Als Antiserum diente inaktives Immunserum der Kaninchen, die mit Streptobazillenemulsion in steigenden Dosen viermal intraperitoneal injiziert worden waren.



Nr. des Tieres	Gewicht	Dosis der St.-B.-Emulsion pro 100 g Tier	Dosis des Kaninchenserums pro 100 g Tier	Resultate
9	180	1·0	norm. Kaninchenserum 0·5	Fast gesund, 24 Stunden nach der Injektion tot.
11	180	1·0	vorbeh. Kaninchens. Nr. 175 0·5	Sofort Krämpfe, 2 M. stark dyspnoisch, Seitenlage, 4 St. n. d. Inj. tot. Lungen aufgebläht, leicht hämorrhag.
12	180	1·0	vorbeh. Kaninchens. Nr. 134 0·5	Sehr starke Dyspnoe, 5 St. n. d. Inj. tot. Lungen aufgebläht, leicht hämorrhagisches Blut nicht geronnen.
12	260	physiologische Kochsalzlösung 1·0	dto. 0·5	Fast gesund, am nächsten Tage leicht erkrankt.

Man sieht also, daß die Mischung von Streptobazillenvakzin und Kaninchenimmunserum deutlich giftiger ist als die von Streptobazillenvakzin und normalem Kaninchenserum. Vorbehandeltes Kaninchenserum besitzt somit keine neutralisierende Eigenschaft gegen das Gift der Streptobazillen; es erweist sich jedoch giftiger beim Vorhandensein von Streptobazillenvakzin. Aus diesem Ergebnisse erklärt es sich, daß eine Immunität gegen Streptobazillen nach der Vorbehandlung der Kaninchen mit Vakzin nicht zustande kommt, sondern es läßt sich vermuten, daß im Serum des betreffenden Kaninchens vielleicht der anaphylaktische Antikörper Friedbergers neu gebildet wird. Nach Mitas und meinen Versuchen gibt es solche Fälle, wo normales Kaninchenserum oder das mit einem Antigen vorbehandelte Kaninchenserum manchmal für Meerschweinchen stark giftig ist.

Ich habe, wie die nächste Tabelle zeigt, eine geringere Menge als in Tabelle I von Kaninchenserum mit einer ebenfalls geringeren Menge ($^1/_3$ tödl. Dosis) Streptobazillenvakzin gesunden Meerschweinchen intravenös injiziert.

Eine Verbindung von einem Drittel der tödlichen Dosis Streptobazillenemulsion und einer geringen Menge von Antiserum wirkt für gesunde

Meerschweinchen tödlich, während eine Verbindung von Streptobazillenemulsion und einer geringen Menge **normales** Kaninchenserum an Stelle des Antiserums nicht tödlich wirkt.

Nr. d. Tieres	Gewicht	Dosis der Str.-B.-Em. pro 100 g Tier	Dosis des Kaninchenserums pro 100 g Tier	Resultate
16	190	0·5	normales Kaninchenserum 0·1	Fast gesund.
17	180	0·5	vorbehandeltes Kaninchens. Nr. 124 0·1	Sofort Krämpfe, starke Dyspnoe, ca. 8 St. n. d. Injektion tot, Lungen aufgebläht, leicht hämorrhagisch.
18	180	0·5	vorbehandeltes Kaninchens. Nr. 175 0·1	Sofort Krämpfe, starke Dyspnoe, ca. 8 St. nach der Injektion tot. Lungen aufgebläht.

Durch die oben gezeigten Versuche scheint es mir erwiesen, daß eine Bildung bakterizider Substanzen nach einer Vorbehandlung mit Streptobazillenemulsion sich nicht nachweisen läßt. Nach Injektionen einer Mischung von „Antiserum“ mit Streptobazillen scheint Anaphylotoxinvergiftung einzutreten.

Über passive Anaphylaxie.

Nach meinen Ergebnissen, daß der Vorbehandlung mit Streptobazillenvakzin ein anaphylaktischer Zustand im Organismus folgt, interessierte es mich, nach einer passiven Anaphylaxie zu forschen, die klinisch-diagnostisch von Wichtigkeit sein könnte.

Versuch 3.

Gesunde Meerschweinchen wurden mit 0·3 *ccm* Streptobazillenemulsion, welche bei Versuch 1 verwendet wurde, subkutan injiziert. 16 Tage nach der Injektion wurde den betreffenden Meerschweinchen Blut entnommen.

Mit diesem Meerschweinchenserum in verschiedenen Mengen wurden gesunden Meerschweinchen intraperitoneale Injektionen gemacht. Dann erfolgte die Injektion von Streptobazillenemulsion wie in Versuch 1.

Nr. des Tieres	Gewicht	Dosis der Vorbeh. mit dem vorbeh. Meerschw.-Serum	Zeit nach der Vorbeh. in Stunden	Dosis der St.-B.-Em. pro 100 g Tier	Resultate
36	180	3·0	ca. 24	0·5	Leicht erkrankt, ca. 24 St. n. d. Inj. tot. Lungen weiß, aufgebläht.
37	180	2·0	„	0·5	Unruhig, dyspnoisch, ca. 24 St. n. d. Inj. tot. Lungen weiß, aufgebläht.
38	180	1·0	„	0·5	Starke Dyspnoe, Krämpfe, ca. 4 St. n. d. Inj. tot. Lungen aufgebläht, Blut im Herz nicht geronnen.
39	190	0·5	„	0·5	Dyspnoe, ca. 4 St. n. d. Inj. tot. Lungen leicht hämorrhag. aufgebläht.

Die Menge des injizierten Serums der mit Streptobazillenemulsion vorbehandelten Meerschweinchen betrug 0·5—1·0 *ccm*. Dies erscheint mir zur Vorbehandlung geeigneter als die größeren Mengen von 2—3 *ccm*.

Um die Injektionsmenge der Streptobazillenemulsion nach der Serumvorbehandlung noch genauer zu bestimmen, wurden verschiedene Mengen derselben intravenös injiziert.

Dosis der Vorbehandlung mit vorbehandeltem Meerschweinchenserum intraperitoneal 0·8. Zeit zwischen den einzelnen Injektionen zirka 24 Stunden.

Nach diesem Versuche ist 0·25—0·5 *ccm* von Streptobazillenemulsion in Verbindung mit dem Antiserum pro 100 *g* Tier als tödliche Dosis anzusprechen, während dieselbe Emulsion allein in den Dosen von 1·5 bzw. 2·0 normale Meerschweinchen tötet.

Kontrolle:

Vorbehandlung mit gesundem Meerschweinchenserum in verschiedenen Mengen (2·0, 1·0, 0·5 *ccm* i. p.), Injektion mit der gleichen Streptobazillenemulsion (0·5 *ccm* pro 100 *g* Tier) wie oben, zirka 24 Stunden später. Alle Meerschweinchen blieben nach der Injektion von Streptobazillenemulsion vollkommen gesund.

Nach der Injektion des Serums von Meerschweinchen, welche mit Streptobazillenemulsion



vorbehandelt waren, nimmt die Giftigkeit der Streptobazillenemulsion bei den betreffenden Meerschweinchen deutlich, und zwar ungefähr ein Drittel zu, während die Giftigkeit derselben Emulsion bei den mit normalem Meerschweinchenserum vorbehandelten Tieren wie im Versuche 1 die gleiche bleibt.

Auf Grund dieses Resultates stellte ich analoge Versuche mit menschlichem Serum von Bubokranken an, um diese interessante Tatsache bei zweifelhaften Fällen von Streptobazillenaffektionen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten. Zur Kontrolle diente normales menschliches Serum.

Versuch 4.

Vorbehandlung mit Serum eines Patienten, welcher an Ulcus molle und dolenten Bubo leidet, intraperitoneal einem normalen Meerschweinchen injiziert. Injektion der gleichen Streptobazillenemulsion wie in Versuch 1.

Nr. des Tieres	Gewicht	Dosis der Verboh. mit dem Serum des Ulc. m. u. Bubokr.	Zeit n. d. Vorbeh. in Stunden	Dosis d. St.-B.-Emuls. pro 100 g Tier	Resultate
49	220	0·5	ca. 24	0·5	Starke Dyspnoe, ca. 2 St. n. d. Inj. tot. Lungen weiß, stark aufgebläht, Blut nicht geronnen.
50	190	0·5	"	0·25	Unruhig, dyspnoisch, ca. 4 St. n. d. Inj. tot. Lungen weiß, stark aufgebläht, Blut nicht geronnen.
51	220	0·5	"	0·1	Leichte Dyspnoe, Erkrankung nimmt im Laufe des Tages zu.

Als Resultat ergibt sich folgendes: Bei der Injektion von Serum Ulcus molle- und Bubo-Kranker nimmt die tödliche Dosis der Bazillenemulsion weniger ab als in Tabelle 2, und zwar ungefähr um ein Drittel.

Intraperitoneale Vorbehandlung von Meerschweinchen mit dem Serum eines Kranken, welcher an Ulcus molle und dolentem Bubo litt, zur Zeit des Versuches aber schon geheilt war.



Injektion der gleichen Streptobazillenemulsion wie im Versuch 1.

In diesem Falle ist die tödliche Dosis der Streptobazillenemulsion gleich der in der nächsten Tabelle 2 (tödliche Dosis 0·5).

Als Kontrolle: Vorbehandlung normaler Meerschweinchen mit gesundem Menschenserum. Intraperitoneale Injektion der gleichen Streptobazillenemulsion wie in Versuch 1 intravenös.

Nr. des Tieres	Gewicht	Dosis der Vorbeh. mit gesundem Menschenserum	Zeit nach der Vorbeh. in Stunden	Dosis d. St.-B.-Emuls. pro 100 g Tier	Resultate
84	180	0·5	ca. 25	0·5	Fast gesund, ca. 10 St. n. d. Inj. tot. Lungen leicht aufgebläht.
85	180	0·5	„	0·25	Vollkommen gesund.

Pro 100 *g* Tier sind 0·5 *ccm* dieser Emulsion tödlich.

Die tödliche Dosis der Streptobazillenemulsion für vorbehandelte Meerschweinchen beträgt 0·5 *ccm* pro 100 *g* Tier in den Fällen, wo Serum von gesunden Menschen oder geheilten Bubokranken zur Vorbehandlung gebraucht wurde, dagegen nimmt die tödliche Dosis zirka um die Hälfte ab, wenn Serum von Ulcus molle- und Bubokranken zur Vorbehandlung verwendet worden war.

Nach diesen Versuchen scheint es also, daß eine passive Übertragung der Anaphylaxie mit dem Serum Ulcus molle- und Bubokranker zustande kommt. Denn Vorbehandlung von Meerschweinchen mit derartigem Serum macht die Tiere gegen nachfolgende Streptobazilleneinspritzungen in zweifach geringerer Dosis empfindlich, als dies nach Vorbehandlung mit normalem Menschenserum oder Serum von geheilten Bubopatienten der Fall ist.

Präzipitationsversuche.

Über Präzipitationsversuche mit Streptobazillen des Ulcus molle ist bisher nichts bekannt.

Versuch 5.

Darstellung des Immunserums: Zwei Kaninchen wurden mit Streptobazillenvakzin dreimal vorbehandelt, zirka



zwei Wochen nach der letzten Injektiou wurde das Blut entnommen und das Serum zum Versuch verwendet.

Als Antigen diente das Streptobazillenvakzin, welches bei der Kutireaktion gebraucht wurde, aber ohne Karbolsäurezusatz. Das Vakzin wurde in eiuem sterilen Reagenzglase zwei Tage lang im Eisschrank aufbewahrt, um die Bazillenleiber am Bodensatz absetzen zu lassen. Der oberste klare Teil des Vakzins wurde als Kulturfiltrat benutzt.

Bei der Ausführung wurde das von Uhlenhuth angegebene Gestell gebraucht.

Resultat: Bei dem Serum von vorbehandelten Kaninchen war die Präzipitation in der Verdünnung (1 : 40) positiv, während sie bei Kontrolle mit dem Serum von gesunden Kaninchen negativ ausfiel.

Wenn auch die Präzipitation nicht so hochgradig ist, wie bei dem Serum des mit Hammelserum vorbehandelten Kaninchen, so sieht man doch im Vergleich mit dem normalen Kaninchenserum einen deutlichen Unterschied.

Nach diesem Ergebnisse habe ich meine Präzipitationsversuche mit aktivem Serum verschiedener Patienten, namentlich Ulcus molle- und Bubokranker angestellt.

Das Antigen war das gleiche wie im Versuch 5, aber mit physiol. Kochsalzlösung 1 : 10 verdünnt.

Als Kontrolle wurde an Stelle des Antigen phys. Kochsalzlösung verwendet.

Resultat: Bei Gesunden fiel der Präzipitationsversuch stets negativ aus. Von 7 Kranken, die an Ulcus molle oder Bubonen litten, reagierten 5 positiv, 2 negativ. Dabei zeigten drei dieser 5 positiven Fälle in der Kontrolle mit physiol. Kochsalzlösung statt Antigen ebenfalls Präzipitation, so daß eine Verwertbarkeit der Präzipitationsresultate sehr zweifelhaft ist.

Agglutinationsversuche.

Bis jetzt existieren keine Angaben über Agglutinationsversuche mit Streptobazillen. Meine Versuche habe ich folgendermaßen ausgeführt:



Als Bazillenaufschwemmung dienten Reinkulturen von Streptobazillen aus 10 Blutagarröhrchen, die 24 Stunden alt waren. Die Bazillen wurden in 1·5 *ccm* phys. Kochsalzlösung möglichst fein verteilt und diese Emulsion in einem sterilen, mit kleinen Glasperlen versehenen Glaskolben im Schüttelapparat zirka 24 Stunden lang geschüttelt. Zum Versuch wurden je 3 Tropfen dieser Bazillenaufschwemmung pro Reagenzgläschen verwendet.

Als Immunserum wurde das Serum eines Kaninchens genommen, welches mit Streptobazillenvakzin dreimal vorbehandelt war. Sichere Resultate waren jedoch, da normales Kaninchenserum noch bis 1 : 100 agglutinierte, nicht zu erzielen.

Somit scheint auch die Agglutinationsmethode, ebenso wie die Präzipitationsmethode keinen klinisch-diagnostischen Wert für die Streptobazillenaffektionen zu haben.

Komplementablenkungsversuch.

Es wurden schließlich noch die Seren von Bubokranken, sowie die Seren mit Streptobazillen vorbehandelter Kaninchen nach der Methode der Komplementablenkung geprüft, ohne daß jedoch verwertbare Resultate erzielt werden konnten.

Resümee:

1. Die Intrakutanreaktion mit einem aus Ducreyschen Streptobazillen hergestellten Vakzin ist spezifisch und kann als ein Hilfsmittel zur Sicherung der klinischen Diagnose in Betracht kommen.

2. Eine Streptobazillenvakzinbehandlung bei Bubonen liefert schnelle und gute Resultate.

3. Die heftigen Erscheinungen des Bubo bei Ulcus molle entstehen vielleicht nicht nur durch direkte Wirkung der Streptobazillen allein, sondern durch gleichzeitige anaphylaktische Reaktionen des Organismus.

4. Zur Darstellung von Streptobazillen - Nährböden ist defibriniertes Blut am geeignetsten.

Als flüssige Nährböden sind Blutbouillonmischungen (1 : 2) besser als das unverdünnte Blut.

5. Die von mir angegebenen Nährböden, auf denen die Streptobazillen üppig wachsen, sind einfacher und billiger als die bisherigen.

Diese Nährböden sind auch gute Nährmedien für Gonokokken.

6. Streptobazillen sind noch lebensfähig nach 50 Gene-

rationen, wenn man sie täglich auf neue frische Nährböden überimpft.

7. Das Gift der Streptobazillen ist an den Bazillenleib gebunden (Endotoxin).

8. Die von mir dargestellte Streptobazillenemulsion wirkt bei gesunden Meerschweinchen unter einer Dosis von 1 *ccm* pro 100 *g* Tier nicht tödlich, bei einer Dosis über 2 *ccm* tritt meist in kurzer Zeit der Tod cin.

9. Durch Vakzinvorbehandlung kommt keine aktive Immunität im Organismus zustande.

10. Ebenso ist keine passive Immunität nachweisbar.

11. Durch Vorbehandlung mit Vakzin oder bei Verlauf der Streptobazillenaffektion kann Überempfindlichkeit entstehen.

Die passive Übertragung der Anaphylaxie ist sowohl mit Serum anaphylaktischer Meerschweinchen als mit dem Serum von Bubokranken möglich.

12. Die Präzipitation, Agglutination und Komplementablenkung ergibt weder mit dem Serum vorbehandelter Tiere noch mit Patientenserum verwertbare Resultate.

Literatur.

1. Besancon, Griffon et Le Sourd: Presse med. 1900, Nr. 10. p. 385. Soc. de biologie, Seance 8./XII. Annal. de dermat. et syph. 1901.

2. Babes, Kolle-Wassermanns Handbuch der pathol. Mikroorganismen. 1903. Bd. III.

3. Colombini. Gaz. degli aspedali. 1896. Bd. XXV.

4. Fischer F. Dermat. Zeitschrift. 1903. Bd. X.

5. Himmel. Annal. Pasteur. 1901. Vol. XV. p. 928.

6. Herbst, R. H. Journ. amer. med. assoc. 1912. Nr. 3.

7. Istomanoff und Akspianz. Protokoll d. kais. kaukas. med. Gesellschaft. 1. Dez. 1899. Nr. 10.

8. Lenglet. Bull. med. 13. Nov. 1898. Archiv de dermat. et de syphil. 1901. C. 3.

9. Lipschütz. Archiv für Derm. und Syph. 1905. Bd. LXXVI. p. 209, 347. Bd. LXXVII. p. 191, 341.

10. Maréchal. Compt. rend. Soc. de biol. Paris. 52. p. 1115.

11. Majocchi, D. Soc. ital. di derm. in Rom. 20./XII. 1901.

12. Matzenauer. Lehrbuch der vener. Erkrankungen.

13. Nakano und Takemoto. Japan. Zeitschrift für Derm. und Syph. 1912. Vol. 12. Fasc. 7.

14. Petersen, O. V. Zentralblatt f. Bakt. u. Par. 1893. Bd. XXIII.

15. Respighi. Soc. ital. di derm. in Rom. 20./XII. 1901.

16. Sowinski. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. 1908. Bd. XLVII.

17. Stein, R. Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 1908. Bd. XLVI.

18. Tomasczewski. Handb. der Geschlechtskrankheiten. Bd. II. 1912. Zeitschrift f. Hyg. 1903. Bd. XLII. Arch. f. Derm. 1904. Bd. LXXI.

19. Tamura. Japan. Zeitschrift. 1912. Vol. 12. Fasc. 7.

20. Thibierge. Ravaut et Le Sourd. Annal. de dermatol. 1905. p. 753.



Morphoeaähnliches Epitheliom.

Von

M. L. Heidingsfeld, M. D.,
Professor der Dermatologie an der Universität in Cincinnati,
Dermatolog am Cincinnaty Hospital.

Historisches.

In dem Bulletin der Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie 1899 beschrieb Danlos[1]) eine eigenartige Form von Epitheliom, charakterisiert durch eine große runde Plaque von gelblicher Farbe, mit schmalem Rande, durchzogen von zahlreichen Gefäßen, welche von der Peripherie her gegen ein unebenes und etwas ulzeriertes Zentrum konvergieren. Der Tumor saß am Nacken, seine Epitheliomnatur wurde histologisch festgestellt und der Fall als ein morphoea- oder xanthomähnliches Epitheliom demonstriert. Stelwagon[2]) stellte im Juni desselben Jahres in der amerikanischen dermatologischen Gesellschaft einen Fall von flachem morphoeaähnlichem Epitheliom in der Schläfgegend vor. Hartzell[3]) beschreibt in den Verhandlungen der Abteilung für Dermatologie der amerikanischen medizinischen Gesellschaft (1909, p. 25) einen Fall von „Morphoea-like Epithelioma", $^3/_4$ Zoll lang und $^1/_2$ Zoll breit, von etwa fünfjähriger Dauer. Der Sitz desselben war an der linken Wange eines 50jährigen Mannes. Die betreffende Stelle war Morphoea so sehr ähnlich, daß trotz eines erbsengroßen Ulkus mit dickem, eleviertem Rande die Sklerodermn-Diagnose festgehalten wurde, bis die Malignität der Affektion durch ein drei Jahre später eingetretenes Rezidiv unzweifelhaft festgestellt wurde.

[1]) Ann. de Dermato. et de Syph. 1899. X. p. 656.
[2]) Trans. Amer. Derm. Assoc. 1899. p. 166.
[3]) Journ. Amer. Med. Assoc. 1909. Vol. 53. p. 262.

Hartzell berichtet ferner von einem zweiten Falle bei einer Frau im Alter von 24 Jahren und einem dritten bei einer solchen im Alter von 50 Jahren. Letzterer wurde auch histologisch festgestellt. Ein vierter Fall war von Hartzell vor 10 Jahren in der Ambulanz einer Klinik gesehen und damals als ulzerierende Morphoea diagnostiziert worden. Radcliffe-Crocker und Pernet[1]) haben jüngst einen Fall mit einer vortrefflich gelungenen Abbildung publiziert. Das betreffende Geschwür bestand seit 2 Jahren, maß $1\frac{1}{4}$ und 1 Zoll im Durchmesser, war von gelblicher Farbe und durchzogen von nach dem Zentrum konvergierenden Gefäßen. Das Zentrum war narbenähnlich und deprimiert. Der Tumor war scharf abgegrenzt, hart, von lederartiger Konsistenz. Radcliffe-Crocker stellte bei der ersten Beobachtung die Diagnose: „Neoplastic yellow plaque“ und Pernet fügte später: „Morphoeiform rodent ulcer“ hinzu. Die Diagnose des Ulcus rodens wurde im Jahre 1899 durch Biopsie und histologische Untersuchung unzweifelhaft festgestellt.

Klinischer Bericht.

Der Verfasser berichtet über den folgenden Fall wegen seines eigentümlichen und leicht irreführenden klinischen Charakters.

F. E., ein 38jähriger Mann, wurde von mir am 7. Mai 1911 zuerst untersucht und wies eine unregelmäßige, runde, morphoeaähnliche, fünfmarkstückgroße Stelle an der rechten Wange auf und zwar zwischen Kinn und Nase, mit dem vorderen Rande in der Nähe des rechten Mundwinkels. Patient behauptet, daß beim Beginn der Erkrankung, vor drei Jahren, an der angegriffenen Stelle ein kleiner Knoten sichtbar war. Bei der Untersuchung konstatierte ich, daß das Zentrum von gelblichweißer Farbe war, hart und schmerzlos und von sohlenlederartiger Konsistenz. Das ganze Zentrum war etwas deprimiert im Vergleich zur normalen Haut und von einem schmalen, leicht erhabenen, glänzenden Rande umgeben. Dieser Rand war kaum $\frac{1}{2}$ *cm* breit und ausgenommen von zwei Punkten, wo das Weiterschreiten durch zwei kleine Narben behindert war, im ganzen scharf erhalten. Eine veilchenblaue Farbe, wie bei Sklerodermie, war nirgends vorhanden. Das deprimierte Zentrum war durchwegs von zahlreichen kleinen Gefäßen durchzogen, die vom Rande gegen das Zentrum konvergierten. Einige kleine, am Rande und im Zentrum unregelmäßig zerstreute ulzerierte Pünktchen verheilten vollständig unter Arsenpaste. Die Diagnose von morphoeaähnlichem Epitheliom war histologisch durch drei Biopsien sichergestellt.

Histologischer Bericht.

Drei elliptische Stücke waren mit dem subkutanen Fettgewebe exzidiert worden derart, daß der elevierte Rand des Tumors in der Mitte lag und eine Spitze des Schnittes auf einer Seite weit in das deprimierte

[1]) Ikonographia Dermatologica, Fasc. VI., p. 243. Tab. XLVIII.

Zentrum hineinreichte. während die andere Spitze weit in die normale Haut sich erstreckte. Diese Stücke wurden in Paraffin eingebettet und parallel der Längsachse in Serien zerlegt. Alle diese Präparate zeigten übereinstimmend dasselbe Bild, nämlich ein Basalzellenepitheliom nach Krompecher. Das Wachstum des Tumors konnte in allen Stadien von Evolution und Involution deutlich verfolgt werden. Haare, Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen, die innerhalb der epithelialen Wucherung gelegen waren, waren zugrunde gegangen. Der schmale, fortschreitende Rand, welcher die narbige Zone von der noch frei gebliebenen normalen Haut trennte, bot eine günstige Gelegenheit für das vergleichende Studium des Fortschreitens des pathologischen Prozesses. Die daselbst sichtbaren sprossenden Epithelbalken wuchsen ungeheuer rasch an solchen Stellen, welche sich in der Nähe von drüsigen Organen befanden, während sie dort, wo solche fehlten, nur spärlich vordrangen. An einigen Stellen waren die Balken ungemein dick und ballonartig, an anderen sehr dünn und schmal, nur zwei Zellen breit. In dünnen Präparaten glichen sie isolierten Zellhaufen, welche wahrscheinlich unter ähnlichen Umständen öfters als „embryonale Reste" beschrieben worden sind. Der unregelmäßige Kontur konnte auf Grund eines „locus majoris resistentiae" erklärt werden, gleichsam als vollständiger Stillstand des Prozesses an Stellen bereits existierender Narbenbildung.

Das angrenzende Gewebe zeigt nur geringe pathologische Veränderung. Embryonale Zellreste und epitheliale Sprossen waren nirgends sichtbar. Die Talgdrüsen und einige der Schweißdrüsen waren jedoch etwas hypertrophisch und brachten den Eindruck hervor, als ob der pathologische Stimulus seine Tätigkeit über die klinisch erkrankte Zone hinaus erstreckte.

Das morphoeaähnliche Epitheliom ist, vom klinischen und pathologischen Standpunkte aus betrachtet, in allen Details dem Ulcus rodens so ähnlich, daß es keine besondere Stelle in der Nosologie beansprucht. Dieses Epitheliom gehört zu den sogenannten präepitheliomatösen Affektionen der Haut, die, nach meiner Ansicht, einen unverdienten Rang in der dermatologischen Nosologie erworben haben, wie z. B. das „Multiple cystic epithelioma adenoides" von Brooke etc. Einige von diesen und ähnlichen Fällen von Ulcus rodens sowie von morphoeaähnlichem Epitheliom wurden von mir histologisch untersucht und das vergleichende Studium dieser Fälle führt mich zu folgenden

Schlußfolgerungen:

Die Haut wurde seit langer Zeit als das günstigste Gebiet für das Studium der morphologischen Veränderungen der Malignität in allen ihren Stadien angesehen. Man war allgemein der Ansicht, daß Veränderungen der Haut leicht und früh genug wahrgenommen, auch leichter und rascher behoben werden können, als solche, die an anderen Körperstellen situiert sind. Diese Vorteile scheinen überschätzt worden zu sein und besitzen mehr scheinbaren als effektiven Wert. Es wurde öfters behauptet, daß das Studium der Entstehung und des Beginnes der Malignität an der Haut am besten betrieben werde könne,

weil ein Tumor rasch entfernt werden kann, ehe sich derselbe bösartig gestaltet und weil die große Zahl von im Entstehen begriffenen krebsartigen Affektionen eine unübertreffliche Gelegenheit für die Erkenntnis und das Studium von beginnenden Veränderungen ergibt. Es gibt wenige Bearbeiter dieses Gebietes, welche die Genese eines bestimmten Tumors nicht irgendwelchen bestimmten epithelialen Gebilden, wie Haarfollikeln, Schweiß- oder Talgdrüsen, Basal- oder Spinalzellenschichten zugeschrieben hätten.

Ein bösartiger Tumor der Haut gestattet aber, wenn er einmal klinisch sicher zu diagnostizieren ist, kein sicheres Urteil mehr bezüglich seiner Histogenese und die Grenze zwischen Bösartigkeit und Gutartigkeit ist in dem ersten Stadium noch keine scharfe. Die Haut bringt uns also in diesen Einzelheiten keine Vorteile gegenüber anderswo gelegenen Tumoren. Der Wachstumsreiz bleibt bezüglich seiner Entstehung vollständig verhüllt und ungelöst ein Rätsel! — Er übt seinen Einfluß auf die verschiedenen epithelialen Gebilde aus, aber scheinbar nur in indirekter Form und das Wachstum folgt dann dem Wege der geringsten Resistenz.

Hiebei lassen sich zwei bestimmte Typen unterscheiden. Erstens die sogenannte basilare oder baso-zellulare Type von Krompecher, bei welcher hauptsächlich die subepidermal gelegenen epithelialen Gebilde angegriffen sind und zweitens um das Horn- oder Stachelzellenepitheliom, bei welchem die Epidermis der Hauptsitz der Affektion ist. Neben diesen gibt es Übergangs- und gemischte Typen. Embryonale Reste von Cohnheim sind histologisch nicht demonstrierbar und die sogenannten „embryonalen Balken", die als „Reste" wiederholt beschrieben wurden, sind wahrscheinlich nichts anderes als dünngeschnittene Epithelsprossen. Auch findet sich in der die Geschwülste umgebenden normalen Haut niemals auch nur eine Spur von „embryonalen Balken".

Aus der syphilidologischen Abteilung des hauptstädtischen Krankenhauses Sct. Stephan in Budapest.

Experimenteller Beitrag zur Immunität bei Syphilis tarda.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Franz von Poór,**
Abteilungs-Chefarzt.

Die Entdeckung der Spirochaeta pallida als Krankheitserreger der Syphilis, die Übertragbarkeit dieses Mikroorganismus, und mit ihm der Krankheit auf gewisse Tiergattungen und die auf empirischer Basis beziehende Wassermannsche Reaktion stellen Errungenschaften des letzten Jahrzehntes dar, durch welche unsere Kenntnisse von der Syphilis ganz umgestaltet wurden und während einzelne Hypothesen bestätigt wurden, mußten andere von Generation zu Generation sich fortpflanzende, für unerschütterlich gehaltene Dogmen umgestürzt werden. Gleichzeitig eröffnete sich den Syphilisforschungen eine ganz neue Perspektive. Die experimentellen Forschungen, durch welche schon bisher viele Fragen von großer Wichtigkeit gelöst wurden, ergaben während dieser Lösung eine ganze Kette von neuen Fragen, deren Beantwortung der Zukunft vorbehalten ist.

Diese Fragen erhalten besonders dadurch ein Interesse, daß die Syphilis weder in ihrem Verlauf, noch in ihrer Reaktion und Heilung mit anderen Infektionskrankheiten in Analogie gebracht werden kann. Schon aus den Lehren der großen Kliniker des verflossenen Jahrhundertes ist der typisch regelmäßige Verlauf der Syphilis bekannt, welcher — wenn auch mitunter Ausnahmen vorkommen — im klinischen Bilde dieser Krankheit dominierend vorherrscht.

Wir wollen uns hier zunächst mit der Frage beschäftigen, welches die U r s a c h e s e i n m a g, d a ß d e r s e l b e p a t h o-



gene Mikroorganismus bei demselben Individuum sofort nach dem Eindringen in den Organismus eine solitäre, später eine generalisierte und endlich wieder eine solitäre Veränderung erzeugt.

Bei dem Primäraffekt ist die Erklärung naheliegend, daß derselbe deswegen solitär auftritt, weil der Parasit zunächst nur an der Stelle seines Eindringens einen Herd erzeugt. Geschieht die Invasion auf einmal an mehreren Stellen, so tritt auch der Primäraffekt in der Mehrzahl auf.

Das reichliche Auftreten der sog. Sekundärsymptome (makulo-papulöses Syphilid, universelle Adenopathie, Condylomata, Plaques muceuse etc.), resp. die Generalisierung der Erkrankung kann dadurch erklärt werden, daß die Spirochaeten auf dem Wege der Blut und Lymphbahnen den ganzen Organismus überschwemmen und in verschiedenen Teilen desselben Metastasen erzeugen.

Bezüglich der nach Jahren, mitunter Jahrzehnten nach der Infektion auftretenden tardiven tertiären Erscheinungen — Gummen — gibt es eine ganze Anzahl verschiedener Erklärungen. Vor der Entdeckung der Spirochaeta pallida hielt man die tertiären Symptome und speziell das Prototyp derselben, das Gumma, für eine „Nachkrankheit" der Syphilis, später in der bakteriologischen Ära betrachtete man es als ein Gebilde, welches durch Toxinwirkung zustande gekommen war und leugnete nach der alten Lehre Ricords die Infektionsfähigkeit desselben. Infektionen durch Gummen wurden jedoch in den 90er Jahren des verflossenen Jahrhunderts von Riehl, Landouzy, Fournier u. a. mitgeteilt, während in neuester Zeit Schmol, Kraus, Alvarez, Gondez, Spitzer, Doutrelepont, Tomaczewski, Chirivino u. a. die Anwesenheit der Spirochaeta pallida in den Gummen nachwiesen, wodurch die Ansicht derjenigen, die das gummöse Stadium für ein postsyphilitisches, nicht mehr infektiöses Leiden auffaßten, sich als irrtümlich erwies. Zweifellos aber war die Infektionsfähigkeit der tertiär syphilitischen Produkte erst erwiesen, als es gelang, mit Spirochaeten, die aus Gummen stammten, an Affen sichere Primäraffekte zu erzeugen.

Nachdem die Anwesenheit der Spirochaeten im Gumma nachgewiesen war, glaubten einzelne Autoren das solitäre Auftreten der tertiären Erscheinungen mit der Virulenzabnahme des Parasiten, welche durch das längere Bestehen in demselben Organismus oder durch die angewandte antisyphilitische Kur zustandegekommen war, erklären zu können. Diese Meinung aber widerlegen die Versuche von Hänsell, Finger, Landsteiner und Neisser, welche mittelst Impfungen von Gummen an Versuchstieren solche luetische Erscheinungen



erzeugten, welche gar keinen Unterschied von den durch Primäraffekte verursachten aufwiesen, während doch bei herabgesetzter Virulenz der Parasiten die Infektion mit denselben wahrscheinlich schwerer und mit einem von der Regel abweichenden Erfolge zustande gekommen wäre. Jeder Organismus, welcher Erscheinungen eines tertiär luetischen Prozesses aufweist, enthält daher vollständig virulente, infektionsfähige Spirochaeten und daß diese Parasiten Veränderungen erzeugen, deren klinisches Bild sich von den Frühsymptomen unterscheidet, muß dem Umstande zugeschrieben werden, daß der Krankheitserreger auf solche Gewebe einwirkt, welche durch die Wirkung des Syphilisvirus umgestimmt worden sind.

Zur Zeit des Tertiarismus durchdringt das syphilitische Gift den ganzen Organismus; wenn die Läsion nun auch auf einen aktiv gewordenen, schon früher in loco deponierten Spirochaetenherd zurückgeführt werden kann (Finger), ist es doch zweifellos, daß dieser lang bestehende Herd sich nicht nur gegen die Peripherie ausbreitet, sondern aus demselben Spirochaeten auch in die Blut- und Lymphbahnen gelangen können, und trotzdem entstehen in der Regel keine Metastasen. Es taucht nun die Frage auf, was die Ursache sein mag, daß abgesehen von der unmittelbaren Umgebung des aktiven Herdes die übrigen Teile des Organismus sich refraktär gegen die Spirochaeten erhalten?

Um eine annehmbare Erklärung geben zu können, führte ich an meinem Krankenmaterial einige Impfversuche aus. Ich konnte dies ganz ruhig unternehmen, weil die Kranken durch die Autoinokulation keinen Schaden erleiden konnten. Insgesamt inokulierte ich in 12 Fällen ausgesprochen spirochaeten-enthaltende, exzidierte gummöse Hautläsionen in eine steril skarifizierte entferntere Hautstelle desselben Individuums, in der Weise, daß ich das exzidierte Material mit einem sterilen Skalpel fein zerkleinert auf die skarifizierte Stelle energisch einrieb. Natürlich rechnete ich bei meinen Impfversuchen mit dem Umstande, daß die tertiären Syphilide verhältnismäßig wenig lebendes Virus enthalten, denn man kann sie nur nach langem Suchen daselbst nachweisen, während in zerfallenen Gummen ebenso, wie im Detritus anderer luetischer Gewebe die Untersuchung in der Regel erfolglos bleibt. Ich wählte daher zur Impfung solche Fälle, bei welchen neben den späten Papeln noch ein serpiginöses Geschwür vorhanden war, und auch hier exzidierte ich nicht aus dem geschwürigen Teil, sondern ich verwendete die Knoten, bei welchen das im Unterhautzellgewebe sitzende Gumma noch nicht erweicht war, wenn es auch eine Farbenveränderung aufwies. Diese noch nicht zerfallenen Knoten enthalen zweifellos



Spirochaeten. Die aseptisch behandelte Impfungsstelle heilte aber in sämtlichen Fällen im Verlaufe von 5 Tagen bis 2 Wochen. Die Fälle blieben dann längere Zeit (6—12 Wochen) unter meiner Beobachtung, doch entstand weder an der Impfungsstelle, noch in der Umgebung derselben irgend ein Gebilde, welches man für syphilitisch hätte auffassen können, oder das auch nur den Verdacht auf ein solches erweckt hätte. Da es erwiesen ist, daß das Inkubationsstadium der Superinfektion ein viel kürzeres ist, als das der frischen Infektion, ist es kaum möglich, daß solche noch später an oder um der Inokulationsstelle entstanden wären.

Daß ein Primäraffekt auf Grund der Inokulationen bei meinen Fällen nicht entstehen konnte, war auf Grund des heutigen Standpunktes unserer Wissenschaft vorauszusehen. Finger und Landsteiner wiesen bereits mit ihren bahnbrechenden Versuchen im Jahre 1906 nach, daß das syphilitische Individuum, in welchem Stadium der Lues es auch sei, auf die neue Einimpfung des luetischen Virus mit spezifischen Symptomen reagiert, deren Wesen, Erscheinungsart und Form von dem Stadium der Syphilis des betreffenden Individuums abhängt. Geschieht also die Superinfektion zu einer Zeit, wenn der Kranke sich bereits im Sekundärstadium der Lues befindet, wird dieselbe keinen Primäraffekt erzeugen, sondern Erscheinungen der sekundären Syphilis; trifft die Superinfektion einen Kranken im tertiären Stadium, tragen die Erscheinungen derselben die Zeichen der tertiären Erkrankung an sich, nicht aber Zeichen einer Frühläsion, deren Charakter der Zeit der Impfung entsprechen würde. Diese Versuche bewiesen auch, daß auf die Erscheinungsart und Form der syphilitischen Symptome nicht das syphilitische, eingeimpfte Virus, resp. die Virulenzveränderung des Parasiten, sondern der dasselbe aufnehmende Organismus von Einfluß ist. Es besteht demnach eine „Umstimmung des Organismus".

Im Sinne dieser Theorie konnten wir mit Recht erwarten, daß an der Stelle der neuen Spirochaetainvasion ein dem umgestimmten Organismus entsprechendes Symptom entstehen wird, welches die wichtigsten Erscheinungen des Tertiarismus — entzündliche Infiltrate, welche später zerfallen — zeigen wird.

Es ist eine plausible Hypothese von Neisser, daß im Organismus Syphilitischer, Zeiten mit Immunität mit solchen ohne Immunität abwechseln und wenn nun die zweifellos nur relativ benennbare Immunität vorhanden ist, können die Parasiten sich nicht entwickeln, die Syphilis ist zu dieser Zeit latent; zur Zeit aber, wenn diese relative Immunität nicht besteht, treten unter Einwirkung des Parasiten manifeste Symptome der Syphilis auf. Da in meinen Fällen zur Zeit der Ino-

kulation zweifellos tertiäre Erscheinungen hervorrufende aktive Parasitenherde vorhanden waren, konnte ich im Sinne dieser Theorie mit Recht voraussetzen, daß der Organismus, oder wenigstens die unmittelbar infizierte Haut sich zu der Zeit, wo sie ohnehin Zeichen einer tertiären Läsion aufweisen, nicht immun gegen das eingeführte Virus verhalten werden.

Dem gegenüber überzeugten mich meine eigenen Versuche davon — denn in solchen Fällen sind wir gezwungen eben aus den negativen Resultaten Schlüsse zu ziehen — daß bei der Autoinokulation tertiärer Produkte entweder die aus denselben stammenden Spirochaeten ein anderes Verhalten zeigen, was aber nach den oben erwähnten Impfungen von Hänsell, Finger-Landsteiner und Neisser auszuschließen ist, oder daß der tertiäre Symptome aufweisende Organismus ein anderes Verhalten zeigt gegenüber den eigenen Spirochaeten, als den aus einem anderen Organismus stammenden.

Wie schon frühere Versuche festgestellt haben, besteht eine Immunität gegenüber den aus einem fremden Organismus stammenden Spirochaeten auch bei tertiär syphilitischen nicht (Finger, Landsteiner), während dieselbe, wie es meine Inokulationen zeigten, gegenüber den eigenen Spirochaeten — mit Ausnahme der vorhandenen Läsion und deren Umgebung — entschieden vorhanden ist. Doch ist diese Immunität des Organismus gegen die eigenen Spirochaeten auch keine absolute und bezieht sich nicht auf den ganzen Organismus, denn schon der Umstand, daß die im Organismus schon seit langer Zeit verweilenden Mikroben zu dieser Zeit die Läsion verursachten, von welcher wir den Impfstoff entnahmen, spricht gegen das Vorhandensein einer totalen Immunität. Daß diese auf einzelne Organe beschränkte und von anderen Organen unabhängige Immunität tatsächlich besteht, kann man seit den Abrin- und Rizinimmunitätsversuchen von Ehrlich nicht mehr bezweifeln und wie es scheint, ist bei der Syphilis eine noch größere Differenzierung möglich, indem sogar einzelne Teile desselben Organes immun sind, während andere Teile die Immunität entbehren.

Wir müssen daher annehmen, daß entweder in den intakten Teilen eine Resistenzsteigerung gegenüber den Spirochaeten vorhanden ist, oder daß an der Stelle, wo die Läsion vorhanden ist, von welcher der Impfstoff entnommen wurde, und deren Umgebung eine derartige Resistenzabnahme des Organismus gegen die eigenen Spirochaeten entstanden sind, daß dadurch die schon früher da deponierten, bis daher sich ruhig verhaltenden Spirochaetenherde aktiv geworden sind und Symptome verursachten, während an anderen Teilen die Immunität, respektive die Resistenz so intensiv ist,



daß die *eigenen*, dem aktiven Herde entnommenen Spirochaeten nicht imstande sind im Gewebe die spezifische Zellproliferation zu erwecken, da doch es experimentell nachgewiesen ist, daß das Virus der tertiären Läsionen bei *fremden* Organismen eine Syphilisinfektion erzeugen kann.

Der Resistenzsteigerung an den intakten Teilen widersprechen aber die Versuche, welche mit Bestimmtheit beweisen, daß die Person, welche Zeichen einer späten Syphilis an sich trägt, gegen das Virus aus einem *fremden* Organismus nicht immun ist.

Meine Schlußfolgerungen möchte ich folgendermaßen zusammenfassen:

Das syphilitische Individuum, es mag in welchem Stadium der Lues immer sein, reagiert — wie dies von Finger und Landsteiner bewiesen wurde — auf die neue Einimpfung des luetischen Virus mit spezifischen Erscheinungen. Ich muß aber noch hinzufügen, daß gegen das im Organismus seit längerer Zeit verweilende und auf denselben Organismus autoinokulierte Virus, wegen der spezifisch und möglicherweise auch individuell verschiedenen Umstimmung des Organismus derselbe eine wechselnde Resistenz zeigt.

Diese dem **eigenen** *Virus gegenüber bestehende Resistenz ist an einzelnen Teilen des Organismus eine absolute, während sie an anderen Stellen abgenommen hat, wie das erstere durch die erfolglosen Autoinokulationen bei tertiären Fällen, das letztere durch die Anwesenheit der präexistierenden tertiären Symptome bewiesen wird. Und da sich diese Resistenzabnahme bei der Spätform der Syphilis nicht auf den ganzen Organismus des Individuums, sondern bloß auf einzelne Organe, respektive auf einzelne, umschriebene Organteile bezieht, gibt dies die Erklärung ab dafür, daß die tertiären Erscheinungen isoliert, solitär oder in sehr kleiner Zahl auftreten, im Gegensatze zu dem frühen, sekundären Stadium, welches eine Neigung zur Generalisation zeigt.*



Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Über Amyloiddegeneration der Haut.

Von

Prof. **C. Kreibich.**

(Hiezu Taf. VIII.)

Bei der Untersuchung einer großen, dunkelpigmentierten seborrhoischen Warze eines 72jährigen Mannes fielen im Gefrierschnitt nach Sudanfärbung schollige Gebilde auf, welche ganz unregelmäßig manche Papille erfüllten, in größerer Zahl aber im Bereiche des subpapillären Gefäßnetzes anzutreffen waren. Manchmal bildeten sie dichtgedrängte Nester, zum Teil zwischen Rundzellen gelegen oder sie stiegen mehr reihenweise in den Papillen empor. Manche dieser Schollen zeigten nur einen zentralen, sudanophilen Anteil, der sich bei stärkerer Vergrößerung aus kleinsten Tröpfchen zusammengesetzt erwies. Die größeren, älteren waren in ihrer Gänze dunkel-sudanophil gefärbt, wiesen dann aber ebenfalls im Zentrum noch deutliche Tröpfchen auf. Jedenfalls war die Sudanophilie so auffallend, daß die Schollen dadurch schon bei schwacher Vergrößerung deutlich hervortraten und in späteren Untersuchungen zu erkennen sein werden. Dort, wo der sudanophile Teil nur das Zentrum der Schollen einnahm, war er umgeben von einer durchscheinenden, hyalinen Masse und es ließ sich beim Vergleich der verschiedenen Stadien erkennen, daß offenbar das Primäre das Entstehen dieser hyalinen Substanz, das Sekundäre die vom Zentrum zur Peripherie fortschreitende, lipoide Degeneration war. Diese Substanz konnte nun Hyalin oder Amyloid sein. Zur Entscheidung dieser Frage angestellte Reaktionen ergaben folgendes: Nach Färbung mit Jod-Jodkalilösung und nachfolgender Schwefel-



säure nahmen einige dieser Schollen eine schmutzig-blaue, manchmal violett-bläuliche Farbe an, gewöhnlich die größeren Schollen, doch nicht zu selten auch kleinere. Manchmal konnte auch der mahagoniartige Farbenton erzielt werden, besonders, wenn Sudanfärbung vorausging. Mit Methylviolett erzielten wir in vielen Schnitten eine deutliche Rotfärbung mancher Schollen oder Schollengruppen, während andere nur einen blauen Farbenton annahmen. Auch bei der Färbung mit Jodgrün erschienen einige Schollen rot, andere mehr grünlich blau. Daß hier vielfach die Färbetechnik mitspielte ging aus Kontrolluntersuchungen hervor, die wir an einer Amyloidleber aus Formalin im Gefrierschnitt anstellten. Bei gleicher Technik war das Rubinrot der Schollen in der Haut nach Methylviolett und Jodgrün vielfach deutlicher als in dem Amyloid der Leber. Nach Färbung mit polychromem Methylenblau zeigten die Schollen ebenfalls deutliche metachromatische Rotfärbung. Auch in der amyloiden Substanz der Leber ließ sich in vielen Partien die gleiche zentrale, lipoide Degeneration in Form eines gelblichen Nebels oder zarter Tröpfchengruppen nachweisen. Hier, offenbar wegen der rascheren Anbildung der Substanz, allerdings in geringerer Menge als in der Haut. Bei Färbung nach van Gieson nahmen die Schollen Gelbfärbung an. Elastische Fasern waren in den Papillen nur ganz spärlich vorhanden, umgaben in den tieferen Partien die rundbuckelig begrenzten Schollen nach Art eines feinen Netzes. Die Sudanophilie der Substanz beruhte nicht auf einer bloßen Färbung derselben, denn abgesehen von der bloß teilweisen zentralen Verfettung mancher Schollen, verschwand sie, wenn die Gefrierschnitte vor der Färbung mit Sudan, mit absolutem Alkohol behandelt wurden. Die Schollen lagen außerhalb der Zellen in der Zwischensubstanz, gleichsam als ob sie an die Stelle des Kollagens treten würden. Nach den bisher vorliegenden oben angegebenen Erkennungsmitteln halten wir uns für berechtigt, die Substanz als Amyloid aufzufassen und wollen zur Charakterisierung noch eine Eigenschaft hinzufügen. Amyloid ist, wie aus der makroskopischen Betrachtung einer Sagomilz hervorgeht, eine durchscheinende, also lichtdurchlässige Substanz. Ist dies richtig, dann muß sie im Dunkelfeld dunkel erscheinen,

ähnlich wie wir dies mit R. Fischel für die hyalinen Prostatakörperchen erhoben haben, die im Dunkelfeld als schwarze oder schwarzbraune, runde Schatten erscheinen. Wir extrahierten durch Alkohol aus den Schollen das Fett und tatsächlich erscheinen die Schollen, wenn man den Schnitt im Dunkelfeld betrachtet, schwarzbraun, während das umgebende Bindegewebe weiß leuchtend ist. Bei nachfolgender Beobachtung im durchfallenden Licht überzeugten wir uns, daß die schwarzbraunen Stellen wirklich den Amyloidschollen entsprechen und nicht etwa runde Gewebslücken des Schnittes sind, die natürlich im Dunkelfeld dunkel-schwarz erscheinen. In gleicher Weise erschien die Amyloidsubstanz der Leber im Dunkelfeld als ein dunkelgraubraunes Netz zwischen den leuchtenden Resten des Leberparenchyms.

Zur Unterscheidung des Amyloids vom Hyalin können wir uns nur nach den von uns untersuchten Objekten äußern. Die hyalinen Partien einer Struma erschienen grauweiß leuchtend und ließen bei stärkerer Vergrößerung noch immer Faserstruktur erkennen, während das durchscheinende Kolloid innerhalb der Drüsenraume aus gleichen physikalischen Gründen wie das Amyloid im Dunkelfeld schwarzbraun erscheint. Auch die Corpora albicantia, die wir in mehreren Ovarien untersuchten, erschienen im Dunkelfeld immer leuchtend grauweiß und ließen Faserstruktur erkennen, zeigten also gerade entgegengesetztes Verhalten, wie Amyloid, so daß uns wenigstens nach diesen Objekten eine Unterscheidung zwischen Hyalin und Amyloid möglich erscheint. Ob eine Substanz, die nicht Amyloid ist, die man nach ihren färberischen Eigenschaften als Hyalin bezeichnen kann, in so durchscheinender homogener Form auftritt, daß sie das Licht durchläßt und im Dunkelfeld dunkelbraun erscheint, ist nach den Befunden an den Corpora albicantia unwahrscheinlich; denn folgt man den Beschreibungen der pathologischen Anatomen, welche das Hyalin als opakweißlich, also als eine lichtreflektierende Substanz beschreiben, dann muß diese Substanz auch im Dunkelfeld leuchten.

Über Amyloid in der Haut liegen bereits einige Beobachtungen vor, die sich aber in bezug auf das Untersuchungsmaterial wesentlich von obigen unterscheiden. So fand nach

der älteren Literatur Buhl in einem Hautstück, das von einem seit 13 Jahren an ausgedehnten Ulzerationen leidenden Individuum stammte, amyloide Degeneration der gewucherten Kerne der Kapillaren. Weber fand die Gefäße der Gesichtshaut neben Amyloidose der Drüsen und des Herzens erkrankt. Lindwurm fand Amyloid ebenfalls bei exulzerierter Haut, stammend von der Entartung der Kapillaren, Wichmann fand amyloiddegenerierte Gefäße in der Haut. Erst Schilder beschreibt in 7 Fällen das Amyloid außer in den Gefäßen auch noch zwischen dem Epithel des Haarbalgs, der Talgdrüse der Schweißdrüse, ferner direkt in der Kutis im Stratum papillare. Seine Fälle unterscheiden sich von obigem Befund hauptsächlich dadurch, daß es Erkrankungen von allgemeiner Amyloidose sind, bei welchen in 14 Fällen 7 mal die Haut miterkrankt war. Bei unserem Patienten handelte es sich nur um senile Haut ohne allgemeine Amyloiderkrankung. Weitere Untersuchungen an seniler Haut dürften zeigen, daß die Substanz dabei nicht zu selten ist, denn wir fanden sie bald darauf in der Nackenhaut einer 65jährigen Frau in Form mehrerer Nester in der Pars subpapillaris, wobei uns wieder die Sudanophilie das Auffinden der degenerierten Partien erleichterte. In beiden Fällen bestand an den Gefäßen die lipoide Degeneration der Endothelien, über die wir früher berichteten. Die dadurch bedingten Zirkulations- und Ernährungsverhältnisse konnten vorderhand als Grund für das Auftreten des Amyloids als Alterserscheinung der Haut angesehen werden.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. VIII ist dem Texte zu entnehmen.

Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der städtischen Krankenanstalten zu Dortmund.

Über kombinierte Behandlung von Hautkarzinomen mit Kohlensäuregefrierung und Röntgenstrahlen.

Von

Dr. **Joh. Fabry.**

Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß gewisse Hautkarzinome ein erfolgreiches Gebiet für die Behandlung mit Röntgenstrahlen sind; ferner ist auch von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, daß eine Behandlung mit Kohlensäure sehr gute Resultate erzielt.

Wenn wir heute einer Kombination beider Verfahren das Wort reden, so veranlassen uns dazu folgende Umstände: Die Heilungsresultate bei dieser kombinierten Behandlung sind wesentlich schneller zu erzielen und das kosmetische Resultat ist ein gradezu ideales.

Wir müssen vorher bemerken, daß für diese Art der Behandlung nur solche Fälle von Hautkarzinom in Frage kommen, die noch auf die Haut allein beschränkt sind und die das tiefere Gewebe, speziell das Periost, noch nicht ergriffen haben. Für letztere Fälle dürfte das Messer des Chirurgen allein zu empfehlen sein.

Die Art unseres therapeutischen Vorgehens hat zum Ausgangspunkt eine ähnliche Überlegung wie die Adrenalin-Anämisierung bei Röntgenbestrahlung. Durch dieses Verfahren ist man bekanntlich in der Lage, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je eine volle Erythem-Dosis zu geben und nach 14 Tagen wieder zwei volle Dosen, ohne den Patienten zu schädigen.



Unser Verfahren beabsichtigt, das zu bestrahlende Gewebe durch vorhergehende Gefrierung weniger widerstandsfähig und somit der Einwirkung der Röntgenstrahlen besser zugänglich zu machen. Auf diese Weise sind wir, wie die Krankheitsgeschichten zeigen werden, fast immer mit einer einzigen Röntgenbestrahlung ausgekommen.

Wir behandeln also in folgender Weise: wir formen den Kohlensäureschnee, so daß möglichst der Tubus den ganzen Herd des Karzinoms bis ins Gesunde deckt; selbstredend wird man bei umfangreichen Karzinomen den Tubus mehrmals neben einander aufsetzen müssen. Wir frieren den Herd eine Minute, lassen die Stelle vollständig auftauen und frieren nun nochmals eine volle Minute. Dann haben wir entweder sofort oder aber erst nach ein bis zwei Tagen die Röntgenbestrahlung folgen lassen. Burger Zentral-Therapie-Röhre. Kieler Dosierung. 8 × resp. $^4/_5$ Erythem-Dosis. Unter indifferenten Salbenverbänden erfolgt je nach Größe des Karzinoms in 2 bis 4 Wochen Heilung. Die Narbenbildung ist eine schöne glatte und gradezu ideale, so daß in einzelnen Fällen kaum noch etwas zu sehen ist. Die Methode kann in der Tat nicht nur mit allen anderen rivalisieren, sondern ist ihnen überlegen.

Wir lassen nun die Krankengeschichten von 12 in dieser Weise von uns in dem letzen Jahre behandelten Fällen folgen:

I. Frau Sch., 56 Jahre, Hoerde. Überwiesen vom Ohren- und Nasenarzt Dr. Bühner. Ulcus rodus der Nase. Die Patientin steht seit 5 Jahren ununterbrochen in meiner Behandlung. Trotz allen therapeutischen Maßnahmen und vielfachen Operationen war der Fall nicht zur Heilung zu bringen, im Gegenteil ging der Zerstörungsprozeß immer weiter. Ich mußte den Fall als ein malignes Ulcus rodus bezeichnen, wie auch der starke Defekt an der Nase beweist. 17./II. 1912. Röntgen $^1/_1$ E. D. 11./III. 1912. Röntgen $^1/_1$ E. D. Deutliche Besserung. 10./IV. 1912. Röntgen $^1/_1$ E. D. und Gefrierung. Deutliche Besserung. 15./V. 1912. Weitere Besserung. 10 × nach Gefrierung 26./VI. 1912. Weitere Besserung. 10 × nach Gefrierung 7./VIII. 1912. Weitere Besserung. 10 ×. Hier hat das kombinierte Verfahren erst Ausheilung gebracht und zwar in einem recht desolaten Falle.

II. Andreas Sch., Soest, 63 Jahre. Hautkarzinom am rechten inneren Augenwinkel und dem angrenzenden Teil der Nase und der Wange. Seit 2—3 Jahren daran leidend, vom Augenarzt in Soest zur Behandlung überwiesen. Zweimarkstückgroß. Wegen der Lokalisation nicht operabler Fall, geht bis dicht an die Konjunktiva heran. 26./II. 1912. Gefrierung mit Kohlensäureschnee, darnach Röntgenbestrahlung $^1/_1$ E. D. 6./I. 1913.



Hautkarzinom mit schöner Narbe abgeheilt. Am rechten inneren Augenwinkel auch dicht an der Konjunktiva ein hanfkorngroßes Geschwürchen (Rezidiv). Am Vormittag behandelt mit Kohlensäureschnee. Am Nachmittag Röntgenbestrahlung 8 ×. 28./I. 1913. Demonstration im klinischen Abend. Schöne, glatte, auf der Unterlage verschiebliche Narbe, etwas weißer wie die umgebende gesunde Haut.

III. Ernst Sch., Gelsenkirchen, 60 Jahre. Hautkarzinom am linken Augenwinkel, seit April 1912 schnelleres Wachstum. 24./6. 1912. 2 Minuten Gefrierung mit Kohlensäureschnee. 26./6. 1912. I. Röntgenbestrahlung 8 ×. 17./10. 1912. 8 × II. Röntgenbestrahlung. Hat sich wiederholt vorgestellt. Gut geheilt.

IV. K. aus Unna, 52 Jahre alt. Hautkarzinom am linken Nasenflügel. 30./VII. 1912. 2 Minuten mit Kohlensäureschnee behandelt. Ambulante Behandlung. Zur Sicherheit Röntgen 8 ×. Tadellose Ausheilung mit kaum sichtbarer Narbe. Später wiederholt gesehen.

V. W. in Hamm, 50 Jahre alt. Hautkarzinom der Nasenflügels von ziemlicher Ausdehnung und starker Schwellung. 24./IX. 1912. Röntgen 8 × nach vorheriger Kohlensäureschnee-Gefrierung (2 Minuten in üblicher Weise). Es handelt sich um sehr großen Tumor, der allerdings mit der Haut gut verschieblich war. Nach 14 Tagen Heilung mit kaum sichtbarer und leicht in Falten abhebbarer Narbe.

VI. Josef S., Bergarbeiter in Eving, 56 Jahre. Hautkarzinom am rechten Nasenflügel seit einigen Monaten. 24./9. 1912. 2 mal $^1/_2$ Minute mit Kohlensäureschnee behandelt. Röntgen 10 ×. Hat sich mehrfach vorgestellt, tadellose Heilung.

VII. Frau H. Dinker bei Soest, 72 Jahre. Karzinom der Haut unterhalb des rechten Auges. Das Karzinom reicht bis auf das Periost. 26./IX. 1912. Erst Behandlung mit Kohlensäureschnee 2 Minuten, dann Röntgen 10 ×. 19./XI. 1912. 8 × Röntgen. Absoluter Mißerfolg.

VIII. Fritz St., 54 Jahre alt aus Disteln bei Recklinghausen. Seit zwei Jahren an einem Hautkarzinom der rechten Schläfengegend leidend. 18./X. 1911. Röntgen $^4/_5$ E. D. 6./XI. 1911. Deutliche Besserung. Röntgen Bauerröhre $^4/_5$ E. D. 28./XI. 1911. Besserung vorhanden. Untere Partie noch etwas hart. Bauerröhre $^4/_5$ E. D. 20./II. 1912. Besserung. Resultat jedoch im ganzen mäßig. Röntgen $^1/_1$ E. D. Immer nach karzinomverdächtige Stellen. Nach den früheren Bestrahlungen jedesmal noch 2—3 Tage Rötung. 22./IV. 1912. Besserung. Röntgen 8 ×. 3./VII. 1912. Kohlensäureschneebehandlung. Danach Röntgen 5 ×. 15./I. 1913. Heilung.

IX. Frau G., 50 Jahre alt. Hautkarzinom des rechten inneren Nasenwinkels und unterhalb des rechten Augenlides. Patientin leidet über 10 Jahre daran und ist schon oft geröngt worden. 6./I. 1913. Kohlensäurebehandlung des Epithelioms, danach Röntgenbestrahlung 8 ×. 28./I. 1913. Nochmals Röntgenbestrahlung 5 ×. Gute Heilungstendenz. Eine erneute Bestrahlung wird kaum nötig sein.

X. Gustav A., 45 Jahre alt, Hoerde. Seit 3 bis 4 Monaten eine etwa pfenniggroße wunde Stelle an der rechten Schläfe, welche als Ekzem



mit Salben behandelt wurde, es handelt sich um ein beginnendes Hautkarzinom. 6./I. 1913. Kohlensäureschnee-Gefrierung. 7./I. 1913. Röntgenbestrahlung 5 ×. 14./I. 1913. Blasenbildung. 31./I. 1913. Blase eingetrocknet. Heilung. 1./III. Karzinom mit schöner Narbe verheilt.

XI. Frau Agnes K., 63 Jahre alt, Dortmund. Ulzeriertes Hautkarzinom. Kankroid der Nase auf dem Nasenflügel und übergehend auf den Nasenrücken. Angeblich 5 Jahre daran leidend. 11./I. 1913. Kohlensäureschneebehandlung, darnach Röntgenbestrahlung. 8 ×. Salbenbehandlung. 21./I. 1913. Gute Besserung. Alles Krankhafte stößt sich schön aus. Eine erneute Röntgenbestrahlung wird wohl kaum nötig sein.

XII. David R., 45 Jahre, Hefen-Witten. Seit 4 Jahren bestehend mit einer kleinen Wunde, Hautkarzinom der Schläfe. 1./II. 1913. Gefrierung. 3./II. 1913. 8 × Röntgenbestrahlung. Exzision zwecks histologischer Untersuchung. Diagnose: nicht verhornender Plattenepithelkrebs. (Prof. Schridde.)

Bezüglich der hier mitgeteilten Fälle möchte ich über die Diagnose eine kurze Bemerkung machen. Vermieden ist absichtlich die Bezeichnung Epitheliom, die sich in der Dermatologie eingebürgert hat und die eine relative Benignitität im klinischen Verlauf hervorheben soll. Bei den von uns aufgeführten Fällen handelt es sich ausnahmslos um echte Hautkarzinome. Nach Ribbert besteht das Karzinom aus Epithel und Bindegewebe, bei demselben ist das Epithel über die Grenzen, die ihm in der Norm gesteckt sind, hinausgegangen, es dringt in das Bindegewebe und darüber hinaus in andere Gewebe vor, durchwächst und zerstört sie.

Klinisch wissen wir, daß manche Hautkarzinome durch einen relativ benignen und äußerst protrahierten Verlauf ausgezeichnet sind; dennoch handelt es sich, wie uns eine ganze Reihe von im pathol. Institut (Prof. Dr. Schridde) vorgenommenen Untersuchungen gezeigt hat, histologisch ausnahmslos um echte Plattenepithelkrebse. Es ist daher richtig, diese malignen Epithelgeschwülste auch als Karzinome zu bezeichnen. Wenn sie sich auch vielfach durch eine relative Benignität auszeichnen, so kann doch niemand wissen, ob sie nicht plötzlich diese Eigenschaft ablegen und schneller wachsen.

Ist ein Hautkarzinom aber bereits tiefer eingedrungen, beispielsweise bis auf das Periost, so eignet es sich nicht für die hier besprochene Behandlung. Ein solcher Zustand lag in Fall 8 vor. Wir haben ohne große Hoffnung auf Erfolg den Fall



behandelt, einmal weil er infolge seiner Lokalisation für die operative Behandlung ungeeignet war und weil zudem die Patientin die Vornahme einer blutigen Operation verweigerte.

Unter Ulcus rodens hat man nach von Winiwarter früher in Deutschland alle Hautkrebse verstanden, die sich durch besonders gutartigen Verlauf sowie durch Neigung zu Schrumpfung und Vernarbung auszeichneten. Das ist schon deshalb nicht richtig, weil nicht zu selten Hautkrebse beobachtet werden, die überhaupt keine Ulzeration zeigen. Gerade der Dermatologe kommt oft in die Lage, derartige Hautkarzinome im allerersten Anfang zu beobachten und zwar vorwiegend im Gesicht, vielfach an der Nase und im Augenwinkel, aber auch an anderen Stellen. (Fall 8 und 10.) Es ist ja auch verständlich, daß eine atypische Epithelwucherung nicht eine Ulzeration bedingen muß, im späteren Verlauf und Wachstum des Karzinoms kommt es allerdings fast immer dazu. Ich habe wiederholt Fälle beobachtet, bei denen die Ausdehnung in der Oberfläche so überwog, daß schließlich ein großer Teil des Gesichtes befallen war ohne Ulzeration. Charakteristisch ist für solche Fälle das schmallinige serpiginöse Fortschreiten, so daß wir in einem Falle ein serpiginöses Syphilid vor uns zu haben glaubten, bis uns die histologische Untersuchung und die ausbleibende Heilung eines anderen belehrte.

Tritt das Hautkarzinom aus dem Stadium der einfachen Epithelwucherung in das der Ulzeration, so ist das stets ein Symptom, daß die Benignität aufgehört hat und daß fortan mit einem schnelleren Wachstum zu rechnen ist.

	Alter	Beginn
Fall 1	56 Jahre	vor 5 Jahren
„ 2	63 „	„ 3 „
„ 3	60 „	„ 2 „
„ 4	52 „	„ 2 „
„ 5	50 „	„ 2 „
„ 6	56 „	„ 1 „
„ 7	72 „	„ 9 „
„ 8	54 „	„ 2 „
„ 9	50 „	„ 10 „
„ 10	45 „	„ wenigen Wochen
„ 11	63 „	„ 5 Jahren
„ 12	45 „	„ 4 „





Außerdem wurden in derselben Zeit 10 Fälle von umschriebenen Hautkarzinomen mit Exzision behandelt.

Also Gesamtzahl . . . . . 22 Fälle
davon betrafen Männer . 16 „
„ „ Frauen . . 6 „

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Hautkarzinome im allgemeinen ausgezeichnet sind durch einen äußerst langsamen Verlauf. Am längsten bestand Fall 7, nämlich 9 Jahre, aber hier war auch die Sache soweit vorgeschritten, daß auf einen Erfolg nicht mehr gerechnet werden konnte. Interessant ist Fall 10, wo nach Angabe des intelligenten, den besseren Ständen angehörenden Patienten die Affektion erst seit 4 bis 6 Wochen bestand. Ich habe in meiner Praxis zweimal eine auffallend schnelle Entwicklung eines Hautkarzinoms gesehen und gebe in folgendem die Krankheitsgeschichte eines in dem letzten Jahre beobachteten Falles wieder:

Ferdinand T., 50 Jahre alt. Hautkarzinom unter dem linken Augenwinkel, bestimmte Angabe, daß die Affektion erst sei drei Wochen besteht. Exzision, Nahtvereinigung. Der Bericht des pathologischen Institutes (Prof. Dr. Schridde) lautet: Mikroskopisch handelt es sich um einen papillären Plattenepithelkrebs mit starker Verhornung. Die breiten, vielfach verbundenen Zapfen gehen weit in die Tiefe und zeigen in ihrer Umgebung reichlich kleinzellige Infiltration.

Auch in dem anderen vor einem Jahr mit Herrn Dr. Fischbein in Dortmund beobachteten Fall handelt es sich bei einer 40jährigen Patientin um einen kleinen, bohnengroßen Tumor der Oberlippe, welcher sich in 6 Wochen entwickelt hatte. Die von uns vorgenommene histologische Untersuchung ergab Plattenepithelkrebs mit starker Zystenbildung; bis heute kein Rezidiv.

Daß die Hautkarzinome keine so seltene Erkrankung sind, geht wohl daraus hervor, daß wir im letzten Jahre insgesamt 22 Patienten in Behandlung hatten. 10 wurden chirurgisch behandelt, und in allen Fällen bestätigte die histologische Uutersuchung die Diagnose: „Hautkarzinom“.

Auch nach unseren Erfahrungen scheinen Männer häufiger befallen zu sein wie Frauen.



Über Blattern und Impfung in Böhmen.

Von

Prof. Dr. **Alois Epstein** in Prag.

Im Jahre 1894 habe ich im Ambulatorium der mir unterstehenden Kinderklinik einen Fall von Variola bei einem Kinde beobachtet, von dem ich durch lange Zeit annahm, daß er „der letzte“ gewesen sei. Nach einer Zwischenzeit von 18 Jahren habe ich im Juni 1912 wieder einen Fall von Variola bei einem neugeborenen Kinde gesehen. Er gehörte zu einer um diese Zeit in Prag ausgebrochenen kleinen Epidemie von 18 Erkrankten mit 4 Todesfällen, worunter auch das beobachtete Kind mit seiner ebenfalls an Blattern erkrankten Mutter.

Der Fall wirkte wie ein neues seltenes Ereignis. Der Umstand, daß es sich um ein neugeborenes Kind handelte, bei welchem, wie auch in meinen früheren Beobachtungen solcher Fälle, der Verlauf der Variola einige Eigentümlichkeiten aufwies, sowie die naheliegende Frage der plazentaren Übertragung, gab mir Veranlassung, mich mit dem Falle selbst und der Literatur analoger Beobachtungen eingehender zu beschäftigen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen soll an anderer Stelle mitgeteilt werden. (Archiv für Kinderheilkunde. LX. Bd.) Ungefähr um dieselbe Zeit gelangte im österreichischen Abgeordnetenhause der vom Herrenhause bereits angenommene Entwurf eines Reichs-Epidemiegesetzes zur Verhandlung. Er wurde zur nochmaligen Ergänzung und Abänderung an den Sanitätsausschuß zurückverwiesen.[1]) Obwohl in dem betreffenden Ge-

---

[1]) Derselbe wurde inzwischen dem Abgeordnetenhause wieder vorgelegt und in dritter Lesung angenommen.

setzentwurfe die Einführung der obligatorischen Schutzpockenimpfung, deren Österreich noch immer entbehrt, nicht vorgesehen ist, so wurde doch in den Verhandlungen die Impffrage von mehreren Rednern gestreift. Die betreffenden Reden ließen erkennen, daß die Hoffnung auf ein Reichs-Impfgesetz wohl noch lange nicht erfüllt werden wird. Um so notwendiger ist es deshalb, jede sich darbietende Gelegenheit zur Erörterung dieser Frage zu ergreifen und für die kommende Zeit das entsprechende Material vorzubereiten.

Beide diese Ereignisse gaben mir Veranlassung, mich wieder einmal mit der Geschichte der Blattern und der Vakzination zu beschäftigen, welche im Hinblick auf die im Vergleiche mit dem Deutschen Reiche noch immer recht ansehnliche Blatternmorbidität in Österreich an Aktualität nicht verloren hat. Hiebei richtete ich die besondere Aufmerksamkeit auf unser engeres Vaterland Böhmen. Die an das Deutsche Reich angrenzenden nördlichen Bezirke Böhmens sind derzeit ganz besonders ein Tummelplatz heftiger Impfgegnerschaft und haben hier, wie wir sehen werden, einen recht bedrohlichen Zustand geschaffen. Die Darstellung dieser Verhältnisse scheint mir deshalb auch aus diesem Grunde einer Mitteilung wert.

Böhmen und dessen Landeshauptstadt Prag werden in der Geschichte der Blattern recht oft zitiert. Doch liegt kein Grund für die Annahme vor, daß in älterer Zeit die Blattern hier häufiger oder mörderischer gewesen wären als anderwärts. Ihre häufigere Erwähnung scheint nur darin begründet zu sein, daß aus Böhmen zahlreichere statistische Daten vorliegen [Löschner (1), Bohn (2), Wernher (3), Záhoř (4), Scherer (5)], als aus anderen Ländern Mitteleuropas. Auch bezüglich anderer der Variola nahestehender Fragen haben Böhmen und Prag manche wertvolle Beiträge geliefert.

Im 15., 16. und 17. Jahrhundert waren die Blattern allenthalben in Europa heimisch geworden. Doch litten am meisten jene Länder und ihre Großstädte, welche den großen Weltverkehr betrieben, wie Italien, England, Frankreich und die nordischen Staaten. Erst später kamen in größerer Ausdehnung die mitteleuropäischen Länder an die Reihe. Merkwürdigerweise und im Gegensatze zu anderen Kriegszügen

fehlen Nachrichten über Blattern aus dem Dreißigjährigen Kriege, dessen wichtigster Schauplatz gerade Böhmen gewesen ist. Die Bevölkerung des Landes, welche zu Anfang des Krieges 3 Millionen betrug, war zu Ende desselben auf 800.000 herabgesunken [Schlesinger (6)]. Das Schwert und die Auswanderung hatten, wie es scheint, mehr als Seuchen die Entvölkerung des Landes bewirkt.

Gegen Ende des 18. Jahrhunderts durchzog eine mörderische Blatternepidemie die europäischen Länder. Nach der amtlichen Statistik Böhmens starben vom J. 1792—1802 bei einer durchschnittlichen Bevölkerung von 3,039.722 Seelen im Jahresdurchschnitte 7663 Personen an Blattern, die den zwölften Teil aller Todesursachen bildeten. Prag wurde stark heimgesucht, doch sind die von Bohn und nach ihm von anderen angeführten Zahlen der Blatterntodesfälle in Prag für 1796 : 6686 und für 1799 : 17.587 irrtümlich, da sie nicht Prag allein, sondern ganz Böhmen betreffen (7). Um dieselbe Zeit wüteten die Blattern auch in Wien, wo in drei Herbstmonaten d. J. 1800 : 2236 Kinder dahingerafft wurden.

Zu Ende des 18. und anfangs des 19. Jahrhunderts nach Aufnahme der Jennerschen Impfung hatte sich die Blatternseuche wie überall gemäßigt. Aber schon im J. 1813 überzog eine von Schottland ausgehende Epidemie das ganze Großbritannien und von hier den Kontinent, wo sie namentlich in Frankreich, der Schweiz, Deutschland und Österreich sich festsetzte. Aus den J. 1820 und 1821 berichtet Stelzig (8) über eine Epidemie in Prag, die sich infolge der kurz vorher (Reg.-Ver. v. 1. Februar 1816) anbefohlenen strengen Isolierung der Blatternkranken und der behördlich angeordneten Vakzination, welche letztere durch mehrere um diese Zeit erlassene Regierungsverordnungen gefördert worden war, in mäßigeren Grenzen hielt.

Viel größere Opfer forderte die Pandemie im 4. Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts. Sie kam aus Südfrankreich (Marseille 1828), übergriff nach Oberitalien (Turin 1829 bis 1830), drang von hier über das österreichische Küstenland (1830) in die übrigen Länder des Kaiserstaates und von hier nach Deutschland. Im J. 1832 starben in Österreich 17.525



Personen an Pocken. Böhmen und Prag wurden 1832 und 1833 ergriffen und verloren 1340 Menschen an Blattern. Die Epidemie hatte zur Folge, daß sehr eingehende Vorschriften über die allgemeine Einführung der Schutzimpfung erlassen wurden (Hofdekret vom 26. Oktober 1836).

Die Blatternepidemie, welche im fünften Dezennium vom Süden her beginnend Europa durchzog und namentlich in Schweden große Menschenverluste verursachte (1851 : 2488 auf $3^1/_2$ Millionen Einwohner), berührte auch Böhmen, woselbst 1840—1843 : 2067 Menschen an Blattern starben. Ein nochmaliger Anstieg erfolgte in den letzten Jahren desselben Jahrzehnts. Vom J. 1848—1853 erlagen in Böhmen 1827 Menschen an Pocken. In Prag herrschte die Epidemie 1848—1851.

Wenige Jahre später 1858—1860 neuerliche Blatternepidemie in Böhmen und Prag. Dieses rasche Aufeinanderfolgen der Epidemien war während des 6. und 7. Jahrzehnts des vorigen Jahrhunderts fast allen europäischen Ländern eigentümlich. Wie in alter Zeit waren die Blattern endemisch geworden, klangen nach Durchseuchung der empfänglichen Menschen ab, um nach wenigen Jahren mit der Anhäufung der Empfänglichen wieder zu epidemischer Ausbreitung zu gelangen. Der Unterschied zwischen Einst und Jetzt bestand neben der entschieden geringeren In- und Extensität der Epidemien hauptsächlich auch darin, daß die ehemals furchtbare Sterblichkeit an Variola infolge der Vakzination mäßigere Grenzen einhielt, da abgeschwächtere Formen die Oberhand behielten. Die in dem Gutachten des Prager medizinischen Doktoren-Kollegiums vom J. 1857 (9) ausgewiesenen Zahlen über die Blatternsterblichkeit in Böhmen ergaben, daß während 7 Jahren des Zeitraumes 1796—1802 (vgl. 7) 1 Blatterntod auf 396 Bewohner entfiel und im Verhältnisse 1 : 12·5 aller Todesursachen stand, wogegen nach der allgemeinen Einführung der Vakzination im 24jährigen Zeitraume 1832—1855 1 Blatterntodesfall auf 14.741 Einwohner entfiel und das Verhältnis der an Blattern Verstorbenen zu allen Gestorbenen 1 : 457 betrug. Die allgemeine Sterblichkeit war in den beiden Zeiträumen annähernd gleich, denn 1796—1802 betrug das Verhältnis der

durchschnittlichen Sterbefälle zur durchschnittlichen Bevölkerung 1 : 32, im Zeitraume 1832—1855 war es 1 : 32·3.

Aus derselben Zeit sind einige Daten über die in den Prager Krankenhäusern behandelten Blatternkranken erwähnenswert.

Im allgemeinen Krankenhause und im Spitale der Barmherzigen Brüder wurden im zehnjährigen Zeitraume 1847—1856 1282 erwachsene Blatternkranke verpflegt. Davon starben 72 = 5·6%. Geimpft waren 1189, ungeimpft 83, fraglich 10. Von den geimpften starben 45 = 3·7% (1 : 26), von den ungeimpften 25 = 30% (1 : 3·3).

Im Franz Josefs-Kinderspitale wurden im dreijährigen Zeitraume 1854—1856 263 blatternkranke Kinder behandelt. Darunter waren 75 geimpfte, 188 ungeimpfte. Von den geimpften starb keines, von den ungeimpften 30 = 16% (1 : 6).

Im Elisabetherinnen-Spitale wurden in 6 Jahren (1851 bis 1856) 118 erwachsene Personen weiblichen Geschlechtes aufgenommen. Von 108 geimpften starben 2, von 10 ungeimpften 1.

Aus Tabelle III des erwähnten Gutachtens, welche vom Jahre 1835—1855 die Ausweise der in Böhmen jährlich Geimpften und ungeimpft Verbliebenen und der von beiden Gruppen an Blattern Erkrankten und an denselben Verstorbenen enthält, ergibt sich, daß in jenem Zeitraume 1 Blatternfall auf 367·6 geimpfte und auf 12·3 ungeimpfte, 1 Blatternsterbefall auf 7166 geimpfte und 1 auf 40·5 ungeimpfte entfiel; es starb von den blatternkranken Geimpften der 19., von den Ungeimpften der 3.

Der große Seuchenzug, der mit dem Beginne des J. 1870 von Frankreich ausgehend Deutschland ergriff und von hier in die österreichischen Länder eindrang, übertraf an Bösartigkeit die meisten Epidemien des 19. Jahrhunderts und hätte der Impfgegnerschaft, die um jene Zeit überall emsig am Werke war und das natürliche Schwinden der Blattern verfocht, beweisen können, daß die Blattern ihre alte furchtbare Natur nicht eingebüßt hatten, Im zisleithanischen Österreich starben in den drei Jahren 1872—1874 : 141.084 Personen an Pocken. In Wien betrug die Zahl der Pockentodesfälle 1872 : 3334,



1873 : 1410, 1874 : 928, 1875 : 791 — zusammen 6463 Personen oder jährlich 252 (i. J. 1827 : 527) auf 100.000 Einwohner. Eine Isolierung der Kranken war anfangs nicht durchführbar, in den Spitälern lagen Pockenkranke unter den übrigen, viele mußten abgewiesen werden. In der ersten Zeit der Epidemie wurden meist ungeimpfte Kinder betroffen. Die Impfstoffversorgung war höchst mangelhaft.

Ebenso litt Böhmen, wo die Epidemie i. J. 1873 ihren höchsten Umfang erreichte. In diesem Jahre starben 15.624, in den drei Jahren 1873—1875 : 18.275 Personen an Blattern. Bei einer annähernd gleichen Bewohnerzahl von 5 Millionen Bewohnern starben in dem angrenzenden Bayern, wo die Impfung seit dem J. 1830 obligatorisch ist, im fünfjährigen Zeitraum 1870—1874 : 9167 Menschen an Pocken.

In Prag betrug die Zahl der Pockentodesfälle 1872 : 642, 1873 : 460 (396·5 und 281·5 auf 100.000 Einwohner). Im J. 1873, meinem Doktorjahre, hatte ich als Externarzt am Franz Josef-Kinderspitale sofort auch vielfache Gelegenheit, die Variola und daneben auch Cholera kennen zu lernen.

Die Blattern hatten sich im Deutschen Reiche während der Pandemie 1871—1873 gründlich ausgetobt und waren nach der Einführung des Reichs-Impfgesetzes vom 8. April 1874 wie abgeschnitten. Seit dieser Zeit bewegt sich die Blatternsterblichkeit in Preußen (s. Tabelle bei Süpfle (10), p. 28) und in den übrigen Ländern unentwegt um den Nullpunkt und sind, was besonders hervorzuheben ist, die Großstädte pockenfrei geblieben. Dieser große und rasche Erfolg ist nur dem glücklichen Umstande zuzuschreiben, daß an die große Epidemie und die während derselben durchgeführte Impfung und Wiederimpfung sich das Impfgesetz unmittelbar anschloß und dadurch die Pockenfestigkeit der gesamten Bevölkerung in rascher Zeit und bleibend erzielt werden konnte, Andere Staaten haben aus den schrecklichen Erfahrungen jener Pandemie nicht die entsprechenden Lehren gezogen. Sie beschlossen den gesetzlichen Impfzwang erst viel später und mehr oder weniger lückenhaft oder sie betreiben die Durchführung desselben nicht immer mit der notwendigen Strenge oder sie (Österreich, Belgien, Rußland, Spanien, einige Schweizer Kantone) sehen



von einem gesetzlichen Impfzwange ab und beschränken sich auf die traditionelle „staatliche Förderung“, welche erfahrungsgemäß doch nur eine mangelhafte Übung der Impfung bedeutet. Im Gegensatze zu Deutschland, welches sich der geringsten Blatternsterblichkeit erfreut, haben deshalb andere Staaten, namentlich Großstädte, noch immer unter zeitweise auftretenden Blatternanhäufungen und unter einer ansehnlichen Sterblichkeit aus dieser Ursache zu leiden gehabt. Die klinischen Untersuchungen Bancrofts (11) über Variola stützen sich auf 1200 Fälle, welche er 1902—1903 im Detention-Hospital in Boston beobachtete; dabei waren noch zwei andere große Isolierspitäler für die Aufnahme von Blatternkranken vorhanden. In Philadelphia erkrankten 1901—1905 über 5000 Personen an Pocken, wovon 500 starben, darunter nicht eine, welche in den letzten 10 Jahren erfolgreich geimpft war. [Schamberg (12)]. In England, wo das 1898 beschlossene Impfgesetz durch die „Gewissensklausel“ illusorisch bleibt, ist die Blatternmortalität noch immer nicht geschwunden. In London treten die Pocken zeitweise epidemisch auf. In Leicester, wo infolge des weiten Gewissens fast $^{2}/_{3}$ der Bevölkerung sich als ungeimpft erwies, trat im Dezember 1902 eine Epidemie auf. Paris hatte im Frühjahr 1907, Wien [Mayringer (13)] im Sommer 1907 eine Epidemie mit 163 Erkrankungen und 33 Todesfällen zu verzeichnen, welcher nur durch sorgfältige Massenimpfungen — es wurden ungefähr 1 Million Personen geimpft — Einhalt getan wurde.

Die österreichischen Grenzländer sind an der Blatternsterblichkeit je nach der Pockenfestigkeit des benachbarten Staates beteiligt. Verhältnismäßig am meisten wird Galizien betroffen, dessen langgestreckte Nachbarschaft mit Rußland häufige Einschleppungen ermöglicht. Dagegen verdankt Böhmen, wenn auch seine nördlichen Grenzbezirke, wie wir sehen werden, eines aktiven Impfschutzes entbehren, seine relativ niedrigere Beteiligung an der Blatternsterblichkeit der Pockenfreiheit der benachbarten reichsdeutschen Länder.

Zum Unterschiede von diesen letzteren traten aber in Böhmen nach Ablauf der großen Pandemie infolge der weiter bestehenden geringeren Pockenfestigkeit seiner Bevölkerung



noch durch lange Zeit immer wieder Blatternepidemien auf. Schon in den Jahren 1878—1880 gelangten die Blattern wieder zu epidemischer Ausbreitung. Im J. 1880 starben in Prag 450 Menschen an Blattern. Kurz darauf 1883 und 1884 finden wir eine neue Blatternepidemie in Prag, die zur Errichtung eines Isolierspitales am Karlshofe nötigte, woselbst in 6 Monaten etwa 500 Kranke aufgenommen wurden.

Vom Jahre 1885—1894 gab es in Böhmen unausgesetzt eine höhere Blatternmorbidität, die 1889 wieder epidemisch anstieg. Im sechsjährigen Zeitraume 1889—1894 betrug in Böhmen die Zahl der Erkrankungen 55.039 mit 10.472 Todesfällen. Prag hatte eine Epidemie im J. 1892, welche dem Krankenhause 273 Blatternkranke zuführte und sich noch in die Jahre 1893 und 1894 fortsetzte. In das J. 1894 fiel, wenn ich von dem im J. 1912 wieder gesehenen neuen Fälle absehe, mein „letzter Fall" von Variola. Er betraf einen 6monatlichen kräftigen Säugling und blieb mir in lebhafter Erinnerung, weil er mir als ein für die Vorlesung geeigneter Fall von Varizella gemeldet worden war. Es war eine schwere, konfluierende Variola, an welcher das Kind zu grunde ging. Schon damals war die Krankheit dem jungen Ärztenachwuchse weniger bekannt geworden.

Im Deutschen Reiche war inzwischen, d. i. seit etwa 20 Jahren, die Blatternmortalität auf ein Minimum herabgesunken. Sehr lehrreich ist eine von Raudnitz (14) verfaßte Tabelle, in welcher er die Blatternsterblichkeit Böhmens mit jener des benachbarten Sachsen vom J. 1876 bis zum Jahre 1892 vergleicht. Aus derselben ergibt sich die schlagende Verschiedenheit der beiden benachbarten Länder, von denen das letztgenannte unter dem Einflusse des deutschen Impfgesetzes stand, während Böhmen unter dem Mangel eines entsprechend gleichen Impfschutzes zu leiden hatte.

Es starben von 100.000 Bewohnern an Blattern in

	1876	1877	1878	1879	1880	1881	1882	1883	1884
Böhmen . . .	16·9	70·3	92·2	86·7	82·6	69·6	52·3	42·9	75·7
Sachsen . . .	0·6	0·7	1·0	1·0	2·2	4·1	0·7	0·3	0·4

	1885	1886	1887	1888	1889	1890	1891	1892
Böhmen . . .	72·9	58·5	41·3	75·0	62·9	35·3	36·4	27·6
Sachsen . . .	0·5	0·9	0·2	0·1	0·2	0·2	0·1	0·02



Eine zweite Zusammenstellung von **Raudnitz** über die Blatternmortalität Böhmens im Vergleiche zu den angrenzenden Ländern Österreichs und Deutschlands ergibt, daß während der Jahre 1886—1892 von 100.000 Menschen an Blattern starben in

Böhmen	356
Mähren	243
Österr.-Schlesien	357
Nieder-Österreich	105
Ober-Österreich	75
Sachsen	1·8
Bayern	1·5
Preußisch-Schlesien	4·0

Mit dem J. 1895 trat in der Blatternmorbidität Böhmens ein erfreulicher Wendepunkt ein, der ohne Zweifel auch der Hebung des Impfschutzes in administrativem Wege zu danken ist. Schon früher (1886) wurde die Impfung und Wiederimpfung in der österreichischen Armee eingeführt. Die Regelung des ganzen Sanitätswesens, die Neueinteilung und Vermehrung der Impfdistrikte, die bessere Überwachung der öffentlichen Impfungen durch die staatlichen Organe, die Forderung eines Impfscheines für die in die Schule eintretenden Kinder, die Impfung und Wiederimpfung der Schulkinder, die Errichtung von staatlichen Impfstoff-Gewinnungsanstalten (in Böhmen Budweis) und die entsprechende Versorgung der Ärzte mit den nötigen Mengen sorgfältig gewonnener Vakzine usw. haben den Impfzustand namentlich in den Ländern, wo er arg vernachlässigt war und wo nicht eine organisierte Impfgegnerschaft im Wege steht, doch wesentlich gebessert. Trotz aller Impfgegnerei und Indolenz kann man beobachten, daß im Momente der Gefahr der Impfwille durchbricht und die Bevölkerung den Impfplätzen massenhaft zuströmt. Ganz besonders ist aber die Energie der staatlichen Behörden erstarkt, mit welcher sie bei dem Auftreten der ersten Blatternerkrankung, wenn sie nur erkannt wird, eingreifen und durch strenge Maßregeln der Weiterverbreitung entgegentreten.

Nach einem mir von Herrn Hofrat **Pelc** freundlichst zur Verfügung gestellten Ausweise verhielt sich vom J. 1895 die Blatternbewegung in Böhmen folgendermaßen:

Jahr	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Sterbefälle
1895	26	13
1896	56	11
1897	21	8
1898	4	3
1899	7	.
1900	1	.
1901	12	2
1902	2	.
1903	1	1
1904	8	3
1905	20	3
1906	8	1
1907	7	.
1908	3	.
1909	8	1
1910	6	1
1911	8	2
1912	35	6

Eine kleine Epidemie mit 19 Erkrankungen wurde 1905 in Pilsen beobachtet. Die im J. 1912 durch infizierte Bettfedern eingeschleppte Epidemie in Prag mit 18 Erkrankungen wurde bereits erwähnt. In den letzten Jahren beschränkten sich die Blatternerkrankungen zumeist auf landwirtschaftliche Arbeiter, die aus Rußland oder Galizien zugereist waren. Im Jahrzehnt 1900—1910 bei einer durchschnittlichen Bevölkerung von $6^1/_2$ Millionen Einwohnern betrug in Böhmen die Jahressterblichkeit an Blattern auf 100.000 Bewohner: 0·03, 0, 0·015, 0.05, 0·05, 0·015, 0, 0, 0·015, 0·015, bewegte sich also auf und nahe dem Nullpunkt wie in Deutschland.

Die in den letzten Dezennien beobachteten Prager Epidemien haben der Pathologie der Variola manche Erweiterungen gebracht. Eppinger (15) untersuchte die Veränderungen des Larynx und der Trachea bei Variola, Chiari (16) beschrieb die Osteomyelitis variolosa und die Orchitis variolosa, Hlava und Honl (17) untersuchten experimentell die Schutzkraft des Serum variolosum und des Serum vaccino-variolosum.

Auch ich war bemüht, mich über die Blatternfrequenz in Böhmen und über die Beziehungen derselben zur Schutzimpfung einigermaßen zu orientieren. Da mir für diesen letzteren Zweck



Menschen mit florider Variola nicht zu Gebote standen, so richtete ich meine Aufmerksamkeit auf jene, welche die Folgen überstandener Variola an sich trugen. Wo es Blattern gibt, da gibt es auch Blatternarbige und solche sind noch unter unseren jüngeren Generationen häufig zu sehen. Ausländische Kollegen, die sich durch längere Zeit in Prag aufhielten, haben mir gegenüber wiederholt ihre Verwunderung über die vielen Blatternarbigen ausgesprochen.

Ich beabsichtigte zunächst zu untersuchen, ob die Blatternarbigen vor ihrer Blatternerkrankung geimpft waren. Dies war wohl eine überflüssige Arbeit, da durch zahllose Untersuchungen untrüglich schon festgestellt ist, daß die Variola ihre häufigsten Opfer unter Ungeimpften fordert — eine Tatsache, über die sich selbst Impfgegner strengster Observanz nicht hinwegsetzen konnten. Es hat aber doch seinen eigenen Reiz, die Tatsache an eigenem Beobachtungsmateriale wieder zu prüfen und ihre Wahrheit bestätigt zu finden. Auch ist eine solche Untersuchung an Blatternarbigen, so weit mir bekannt, noch nicht vorgenommen worden.

Anderseits sollte mir die Zählung der Blatternarbigen zugleich auch einen beiläufigen Anhaltspunkt über die Häufigkeit der Blattern in der hierländischen Bevölkerung liefern. Das Zählmaterial ist allerdings für diesen Zweck nicht genug groß. Es gestattet auch nicht verallgemeinernde Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung mit ihrer so verschiedenartigen Gliederung, da es größtenteils nur der armen ländlichen Dorfbevölkerung entstammt. Dennoch ist es, wie ich glaube, für den angestrebten Zweck nicht ganz wertlos.

Die Zählung betraf weibliche Personen, welche in der Prager Gebäranstalt zur Entbindung kamen und von hier mit ihren Kindern zur weiteren Pflege und Versorgung der letzteren in die Findelanstalt gelangten. Wenn auch viele (ungefähr die Hälfte) von denselben als Dienstmädchen in der Hauptstadt leben, so sind doch die meisten auf dem flachen Lande geboren, haben ihre erste Jugend im Dorfe verlebt und ihre frühere Blatternerkrankung auch dort durchgemacht.

Die in die Findelanstalt beziehungsweise in die unter meiner Leitung stehende deutsche Abteilung derselben ein-

tretenden Mütter werden bei ihrer Aufnahme untersucht und außer den Personaldaten die bei denselben vorgefundenen Gesundheitsstörungen und alle anderen in Betracht kommenden Zustände notiert. Über meine Anordnung wurden vom 25. März des Jahres 1900 die Blatternarbigen in besondere Listen eingetragen und bei denselben das Alter, das Kalenderjahr, in welchem sie geblattert hatten und nach ihrer Angabe und gleichzeitiger Kontrolle der Impfnarben ihr Impfzustand vor der Blatternerkrankung notiert.

Die Verpflegten wurden nicht von vornherein befragt, ob sie Blattern durchgemacht hatten, sondern es wurden nur jene gefragt und in die Liste eingetragen, in deren Gesichte auf den ersten Blick die Blatternarben auffielen und welche, nach der Dichte und Größe der Narben zu schließen, in der Regel eine Variola confluens überstanden hatten. Die vielen, vielleicht zahlreicheren anderen, die eine leichtere Form der Variola mit zerstreuten Effloreszenzen ohne Zurücklassung auffälliger Narben durchgemacht hatten, entgingen daher der Listenführung. Es bilden somit die gezählten Blatternarbigen nur einen Teil derjenigen, welche im Laufe ihrer Lebenszeit geblattert hatten.

Vom 25. März 1900 bis 31. Dezember 1903, also durch fast 4 Jahre, geschah die Zählung der Blatternarbigen und die Erhebung ihres Impfzustandes ununterbrochen und vollständig.

Jahr										
1900	1901	1902	1903	1904 1./I. — 4./III.	1905 14./VI.— 31./XII.	1906	1907	1908	1909	1910
Zahl der aufgenommenen Mütter										
894	1121	1313	1138	223	523	1088	984	989	1034	1033
Darunter Blatternarbige										
62 7%	132 18%	101 7·7%	88 7·7%	23 10·3%	40 7·6%	45 4·1%	29 3%	48 4·3%	25 2·3%	36 3·4%
Unter den letzteren waren vor der Blatternerkrankung geimpft										
11 17·7%	24 18·1%	7 7%	3 3·4%	6 26%	10 25%	17 37 5%	?	?	?	?

Dasselbe gilt auch für das Jahr 1906. Im J. 1904 erstreckt sich die Zählung bloß auf das erste Vierteljahr und im J. 1905 auf das zweite Halbjahr. Vom J. 1907—1910 sind wieder ununterbrochen alle Blatternarbigen gezählt worden, aber es fehlt für diese Jahre die Erhebung des vorgängigen Impfzustandes. Die Lücken wurden durch die beim Wechsel der Ärzte entstandenen Mißverständnisse verursacht.

Das summarische Ergebnis stellt sich folgendermaßen: Unter 10.340 weiblichen Personen im gebärfähigen Alter, welche in den Jahren 1900 bis einschließlich 1910 in die mir unterstehende Abteilung der Findelanstalt aufgenommen wurden, waren 624 = 6·03% pockennarbig. Sie hatten Blattern schwerer Art, in der Regel Variola confluens überstanden. Die leichteren Erkrankungen sind in dieser Zahl nicht inbegriffen.

In den Jahren 1900—1905 waren unter den Eintretenden die Blatternarbigen zahlreicher als in den Jahren 1906—1910. Im ersten Zeitraum wurden unter 5212 Müttern 446 = 8·5%, im zweiten unter 5128 (einer annähernd gleichen Zahl) 178 = 3·4% Blatternarbige gezählt. Die Menge der Blatternarbigen hat somit im Laufe der letzteren Jahre abgenommen, was wohl damit zu erklären ist, daß während dieser letzteren Zählperiode Personen einrückten, deren Lebenslauf schon in eine blatternfreiere Zeit fällt. Es läßt sich somit aus der Verminderung der Blatternarbigen unter der hier in Betracht kommenden Bevölkerung ebenfalls schließen, daß die Blatternhäufigkeit in Böhmen wesentlich abgenommen hat.

Bei 491 der Blatternarbigen der Jahre 1900—1906 wurde der vor der Erkrankung derselben vorhandene Impfzustand derselben festgestellt. Es waren geimpft 78 = 15·8%, ungeimpft 413 = 84·1%. Es geht also auch hier die Tatsache hervor. daß die Geimpften weit mehr geschützt waren als die Ungeimpften. Das Verhältnis beträgt 1 : 5·3.

Das Alter, in welchem die Variola durchgemacht wurde, konnte unter den 624 Blatternarbigen bei 581 erhoben werden. Bei den übrigen war dasselbe nicht mit Bestimmtheit festzustellen. Es erkrankten an Blattern im:

Lebensjahr	Zahl	Lebensjahr	Zahl	Lebensjahr	Zahl
1.	100	7.	40	13.	2
2.	70	8.	41	14.	12
3.	54	9.	14	15.	2
4.	59	10.	27	16.	1
5.	51	11.	14	17.	1
6.	76	12.	15	18.	2

Also auch hier die Tatsache, daß unter einer schlecht geimpften Bevölkerungsgruppe die Blattern eine Kinderkrankheit sind. Auf die ersten 6 Lebensjahre entfallen 410 = 70% der Erkrankungen.

Da die Frequenz der Blattern mit der Prophylaxis derselben, mit der Variolation und Vakzination aufs innigste verknüpft ist, so möchte ich auch Einiges über die Wandlungen der letzteren in Böhmen, die nicht ohne Interesse sein dürften, anschließen.

Die Variolation hatte in Österreich keinen größeren Umfang erreicht. Van Swieten, der ärztliche Berater der Kaiserin Maria Theresia, hatte anfangs gegen diesnlbe Stellung genommen, später aber doch dieselbe befürwortet. Besonders waren es aber die Schriften de Haens (18), welche gegen die Variolation eiferten und dieselbe nicht aufkommen ließen. Aus ihrer in Österreich kurzen Geschichte, die Rechbauer (19) schrieb, sei hervorgehoben, daß Locher (20) in Wien 34 neugeborene Kinder inokulierte, von denen das älteste 7 Tage alt war und von denen nur eines starb. Kaiser Joseph II. errichtete 1786 im Schlosse Hetzendorf eine Station für Inokulation, die seinem Leibarzte Quarin unterstellt wurde.

Um so begeisterter wurde in Österreich, wo der Blatterntod Kaiser Josef I. (1711), die schwere Blatternerkrankung der Kaiserin Maria Theresia (1763) und der Tod mehrerer Mitglieder des kaiserlichen Hauses bleibende Erinnerungen zurückgelassen hatten, die Jennersche Kuhpockenimpfung eingeführt und von der Bevölkerung bereitwillig aufgenommen. Schon kurz nach der im J. 1798 erschienenen berühmten Schrift Jenners (An inquiry etc.) führte Ferro im April 1799 an seinen beiden Kindern die ersten Impfungen mit den von Pearson in Lon-

don bezogenen Fäden aus, auf denen humanisierte Lymphe getrocknet war. Im J. 1801 wurde über Peter Franks Befürwortung das Impfungs-Hauptinstitut an der Wiener Findelanstalt errichtet und de Carro zum Leiter desselben bestellt. Seinen Bemühungen war es zu verdanken, daß die allenthalben in großem Maße durchgeführte, vom Adel, der Geistlichkeit und den Behörden eifrig geförderte Vakzination von einem plötzlichen Abfall der Pockensterblichkeit gefolgt war. Aus der Reichshauptstadt Wien überging sie rasch in alle österreichischen Kronländer, unter denen besonders Mähren (gefördert vom Grafen Hugo Salm) durch seine Impfwilligkeit, die sich traditionell bis in die Jetztzeit erhalten hat, sich besonders auszeichnete.

Über die ersten Anfänge der Vakzination in Böhmen berichtet eine im J. 1804 im amtlichen Auftrage erschienene „Geschichte der Vakzination in Böhmen", deren ungenannter Verfasser wahrscheinlich Prof. Holly war. Der erste Versuch mit der Schutzpockenimpfung wurde von Dr. v. Bauer in Prag im Februar 1800 an zwei Kindern des Herrn Mladek mit aus Dublin bezogenen, mit Lymphe getränkten Leinwandläppchen gemacht. Das Ergebnis war, wie auch in verschiedenen später folgenden Versuchen mit der auf Fäden, Baumwolle, zwischen Glasplättchen, auf Lanzetten eingetrocknetem Impfstoffe, negativ. Im Oktober desselben Jahres gelang Dr. Mayer die erste Impfung an einem Knaben, bei dem von 4 Stichen eine echte Kuhpocke aufging. Im Monate März 1801 reiste Dr. Bernt aus Kosmanos im Auftrage der Kattunfabrikanten Leitenberger nach Bamberg, um dort die Schutzpockenimpfung zu lernen. Vom 13. April an impfte er dann in seinem Bezirke mit bestem Erfolge und trug durch Unterweisung der Ärzte und Überlassung der Lymphe an dieselben zur Verbreitung der Vakzination in weiter Umgebung nicht wenig bei. In Prag wurde die Impfung für die Folge gesichert, nachdem am 2. Mai 1801 vier Waisenkinder im Siechenhause mit einem vom Protomedikus Dr. v. Bayer erworbenen Impfstoffe, welchen Dr. Lehr, Arzt der Senkenbergerschen Stiftung in Frankfurt a. M., überlassen hatte, mit vollem Erfolge geimpft worden waren. Hiemit wurde eine öffentliche Vakzinationsanstalt in Prag be-

gründet, die Prof. Holly und Dr. Fiedler unterstellt wurde. Die meisten Ärzte und Wundärzte erklärten sich für die Impfung und gaben die Variolation auf. Bis zum Juli wurden in Prag schon 250 geimpfte Kinder gezählt. Die von Dr. Carl in Brünn verfaßte und in Böhmen verbreitete Schrift: „Ausrottung der Menschenblattern durch Kuhpocken", 1801 und eine im selben Jahre von Dr. Porges in Prag in hebräischen Lettern herausgegebene deutsche Schrift: „Die Kuhpockenimpfung, ein bewährtes Mittel zur Verhütung der Blattern; allen Ältern und Kinderfreunden gewidmet" trugen die Belehrung in die Bevölkerung. Im J. 1801 wurden 1910, i. J. 1802 8180 Impfungen in Böhmen ausgeführt. Wie an vielen anderen Orten wurde auch in Prag der Beweis des Impfschutzes dadurch erbracht, daß geimpfte Kinder ohne Schaden der Varioansteckung ausgesetzt oder der Variolation unterzogen wurden.

Am 4. Januar 1803 erschien die erste amtliche Verordnung des Oberstburggrafen Rudolf Graf Chotek an den Prager Magistrat und alle Kreisämter über die Schutzpockenimpfung, die von nun an ausschließlich Ärzten vorbehalten wurde. Gleichzeitig wurde für diesen Zweck eine eigene medizinische Polizeikommission eingesetzt, welche das Vakzinationsgeschäft und die Blatternvorfälle im Lande zu überwachen hatte. Dieselbe hatte auch die Vakzinationsberichte zu prüfen. Über jeden Impfling war eine genaue Geschichte über den Verlauf der Schutzpocken abzugeben. Der größte Teil des früher genannten Buches enthält die bezüglichen Vakzinationsgeschichten.

Schon in der allerersten Zeit war der Impfung in Böhmen ein sehr angesehener Gegner, der Professor der speziellen Pathologie und medizinischen Klinik (1795—1807) an der Universität Dr. Mattuschka, erstanden. In seiner Ende Dezember 1802 erschienenen Schrift „Über Blatternausrottung, Blattern- und Kuhpockenimpfung", sprach er seine Zweifel über die Schutzfähigkeit und Unschädlichkeit der Kuhpocken aus und begründet seine Meinung, daß die Inokulation der Vakzination vorzuziehen sei. Da er auch Mitglied der medizinischen Polizeikommission war, so ist es wohl seinem Einflusse zuzuschreiben, daß die Variolation, allerdings unter wesent-

lichen Einschränkungen, noch geduldet wurde. Auf Veranlassung dieser Kommission erließ das Landespräsidium ein Zirkular, in welchem es heißt, daß die Einimpfung der Menschenblattern noch nicht ganz und unbedingt verboten wird; jedoch darf keine solche Einimpfung bei 50 Reichstaler Strafe ohne schriftliche Erlaubnis des Kreisamtes vorgenommen und müssen bei eigener Verantwortung des Kreishauptmannes solche Verwahrungs- und Absonderungsanstalten beobachtet werden, daß der Ansteckung auf alle mögliche Art vorgebeugt werde; über jeden solchen Impfungsfall ist ein Bericht an das Gubernium einzusenden. Prof. Mattuschka wurde von Dr. Bernt (Libussa, II. Bd., 1. Heft) bekämpft.

Das zuerst im Prager Siechenhause eingerichtete Impfinstitut wurde im J. 1820 mit Gubernialdekret vom 15. Dezember in die Findelanstalt verlegt. Es bestimmte, „daß die Unterhaltung der Schutzpockenimpfung und die Ansammlung des Impfstoffes künftighin nach den bestehenden Vorschriften mittelst der neugeborenen Findlinge und die Erteilung des Impfunterrichtes stets im Gebär- oder Findelhause zu geschehen habe“.

Wie überall folgte auch in Böhmen der Einführung und weiten Durchführung der Vakzination ein gewaltiger Abfall der Pockensterblichkeit. Nach dem englischen Blaubuch vom Mai 1857 (Nr. 18, p. 17, zitiert von Wernher) starben in Böhmen vor Einführung der Vakzination 1777—1806 auf 100.000 Einwohner jährlich 2174, nach Einführung derselben 1807—1850 215 an Pocken.

Wie überall folgte aber der großen Begeisterung, mit welcher in aller Welt die Schutzpockenimpfung aufgenommen worden war, auch in den österreichischen Landen eine Zeit der Ernüchterung, der Lauheit und der Zweifel. Die Blattern waren nicht ausgerottet, wie übereifrige Enthusiasten in Aussicht gestellt hatten, die Impfung gewährte nicht den lebenslänglichen Schutz, wie ihn Jenner versprach und der als dogmatischer Lehrsatz festgehalten wurde. Noch im Jahre 1820 erklärte de Carro in Wien, daß er nur wenige Fälle von Variola kenne, die bei Geimpften vorgekommen wären. Solche Fälle mußten aber bei dem begrenzten Schutze, den die



Impfung herbeiführt, mit dem Heranwachsen der Generationen immer häufiger werden. In Kenntnis derselben begann nun die Bevölkerung selbst an der Impfung zu zweifeln. Die Wissenschaft, der sie als rein empirische Tatsache einverleibt worden war, war dazumal noch nicht in der Lage die Zweifel zu beseitigen. Zwar hatte schon 1806 Pearson die Wiederholung der Impfung in den späteren Jahren empfohlen, aber erst in viel späterer Zeit, nachdem schon vieles verdorben war, sollte die Lehre von dem allmählich erlöschenden Schutze der Erstimpfung und der Notwendigkeit der Revakzination zur Anerkennung gelangen. Das Festhalten an dem Glaubenssatze des Dauerschutzes war aber vielleicht schon seiner Einfachheit halber so tief eingewurzelt, daß man, um ihn ja nicht zu erschüttern, der Tatsache des Blatterns Geimpfter die größte Gewalt antat. Zu diesen Irrlehren, welche die Impfzweifel und die Impfgegnerschaft bestärkten, gehört die Aufstellung einer ätiologisch abzutrennenden Form, der Varioloiden, die Meinung von der Degeneration der humanisierten Lymphe, die Lehre von der ätiologischen Identität der Variola und der Varizella, wie sie namentlich von Hebra in Wien gelehrt wurde und an der man deshalb in Österreich durch lange Zeit festhielt [1]) usw. Kein Wunder, daß unter dem Einflusse dieser heute schon schwer verständlichen Irrungen auch die Ärzteschaft wankend wurde. Zudem begegnete die praktische Durchführung der öffentlichen Impfungen manchen Schwierigkeiten. Insbesondere war die mangelhafte Versorgung der Ärzte mit humanisierter Lymphe nicht geeignet, die Impfung zu fördern. Wie jämmerlich dieselbe in Böhmen war, kann ich aus eigener Erfahrung bestätigen.

Vor Errichtung der animalen Impfanstalten hatte die Prager Findelanstalt die Impfärzte in Böhmen im Frühjahre

[1]) Die Abtrennung der Varizella von der Variola in den amtlichen Sanitätsberichten geschah erst auf Grund des Min.-Erlasses vom 21. Januar 1892, Z. 26.342. Aber die offizielle Statistik hat sich, wie es scheint, noch immer nicht ganz von der unitarischen Auffassung losgelöst. Bis in die letzten Jahre wird sowohl in den von der k. k. Statthalterei in Böhmen herausgegebenen Sanitätsberichten und ebenso in den Sanitätsberichten der königl. Hauptstadt Prag immer noch ausgewiesen, wie viele von den an Varizella erkrankten geimpft und wie viele ungeimpft waren. Wozu? Der zitierte Ministerialerlaß bedarf vielleicht einer Ergänzung.

mit humanisierter Lymphe zu versorgen. Dieser Verpflichtung nachzukommen war oft für mich recht peinlich. Die Anstaltskinder sollten, um ihre Entlassung nicht zu verzögern, nicht verwendet und es mußten deshalb die zur Impfung kommenden Stadtkinder herangezogen werden. Die Weigerung der Mütter, Impfstoff abnehmen zu lassen, die großen Schwierigkeiten der Entnahme, die Beschränkung auf einen kurzen Jahresabschnitt usw. hatten zur Folge, daß der Bedarf nicht gedeckt werden konnte. Die Landärzte behalfen sich durch Ausleihen der Impflinge von einem Sammelplatze zum anderen, manche vielleicht auch durch Einstellung idealer Zahlen in die jährlichen Impfrapporte.

So erstarkte allmählich die Gegnerschaft und mit ihr der Verfall der Vakzination. Sie kam um die Mitte des vorigen Jahrhunderts überall zur größten Entfaltung und mit ihr ging wieder das gehäufte Anwachsen der Pockenmorbidität einher. Die englische Regierung, aufgerüttelt durch die großen Menschenverluste (in London allein waren 1837—1840 36.000 Menschen an Blattern gestorben und kaum $^1/_3$ der in England geborenen Kinder waren geimpft — Bohn), begann sich mit der Impffrage eingehend zu beschäftigen und beauftragte den General board of health die wissenschaftlichen Unterlagen für die im Parlamente einzubringenden Vakzinationsakte bereitzustellen. Zu diesem Zwecke wurden von genannter Behörde den medizinischen Körperschaften, ärztlichen Fachmännern und den hervorragenden Klinikern Europas vier Fragen zur Beantwortung vorgelegt. Das eingelaufene Material bildet ein Standardwork der Geschichte der Vakzination und wurde im Jahre 1857 vom Referenten John Simon unter dem Titel „Papers relating to the history and practise of vaccination" veröffentlicht.

Die erste und wichtigste Frage lautete, „ob eine erfolgreiche Impfung vor den natürlichen Blattern und vor dem Tode an denselben erfolgreichen Schutz gewährt?" Von 542 zugegangenen Antworten der Gutachter bejahten 540 die Frage. Zwei derselben verneinten sie. Der Chirurg am Sommerset-Hospital Welch leugnete die Schutzkraft der Vakzine und sprach sich dahin aus, daß ihr die Inokulation der natürlichen Blattern vorzuziehen sei. Der zweite, Prof. Hamernik in Prag, welcher sich als Kliniker auf dem Gebiete der Herzkrankheiten



hervorgetan hatte, verurteilte die Schutzimpfung in jeder Form und sprach ihr jeglichen Wert ab.

Gleichzeitig waren auch im Wege der österreichischen Regierung die medizinischen Doktorenkollegien in Wien und Prag zu Gutachten aufgefordert worden. Das Gutachten des Prager Doktorenkollegiums wurde von einem Komitee ausgearbeitet, zu welchem die medizinische Fakultät die Professoren Popel, Jaksch, Halla, Löschner, Czeika und Waller entsendet hatte und an dessen Beratungen der Landesmedizinalrat v. Nadherny, der Primarius der Landesfindelanstalt Dr. Böhm, ferner Dr. Kraft und als Berichterstatter der Notar des Doktorenkollegiums Dr. Chlumzeller teilnahmen. Die gründlichen Erhebungen, zu welchen die amtlichen Akten des Landesmedizinalrates und das Materiale der Prager Krankenhäuser verwendet wurden, wurden in statistischen Tabellen niedergelegt und erstreckten sich hauptsächlich auf die erste Frage des englischen Gesundheitsamtes, welche auf Grund statistischer Zusammenstellungen der Blatternhäufigkeit in Böhmen vor und nach der Einführung der Vakzination mit voller Bejahung beantwortet wurde. Wir haben die betreffenden Ergebnisse auf p. 398 angeführt.

Aus einer anderen Zusammenstellung, welche die Impfausweise für Böhmen aus den Jahren 1835—1855 darstellt und die Ziffern der von den Impfpflichtigen Geimpften und ungeimpft Gebliebenen ersichtlich macht, entnimmt man, daß um die Mitte des Jahrhunderts die Zahl der letzteren wesentlich anstieg, also die Vakzination in Böhmen tatsächlich in Verfall kam.

An diesem zunehmenden Mißtrauen hatte Hamernik einen wesentlichen Anteil. Auch er war zu den Beratungen des Komitees eingeladen worden, war aber nicht erschienen. Er hatte kurz zuvor (Wiener med. Woch. 1857) seine Ansichten über die Impfung ausgesprochen. Aus Hamerniks Arbeiten über die Erscheinungen an den Venen und Arterien, über den Klappenverschluß und die Entstehung der Herztöne und Herzgeräusche, welche seinerzeit große Beachtung gefunden hatten, läßt sich erkennen, daß er zum Unterschiede von seinem Zeitgenossen Škoda seine geistvollen Schlüsse über diese Fragen

weniger auf klinische Tatsachen aufbaute, sondern sich lieber in spekulativen Deduktionen erging. Seine Ansichten über Prophylaxis und Behandlung der Krankheiten scheinen recht nihilistisch und naturärztlich angehaucht gewesen zu sein, wie man auch aus den zahlreichen, in Prag kursierenden Aussprüchen und Ratschlägen an seine Patienten schließen darf. Den klinischen und statistischen Erfahrungen über Blattern und Impfung sprach er jeglichen Wert ab. Die Blattern kommen und vergehen von selbst wie alle Seuchen. Die Kuhpocken und die Blattern sind zwei ätiologisch verschiedene Krankheiten, die ohne Wechselbeziehung zu einander stehen. Der Verlauf der Variola erfährt durch die Impfung und selbst durch das Überstehen der natürlichen Blattern keine Änderung. Die Vakzine ruft nur eine rein lokale Affektion hervor. Alle Grundsätze der Pathologie widersprechen der Möglichkeit eines Impfschutzes. Die Vakzination habe keinerlei Wert, sondern sei wegen der Möglichkeit der Syphilisübertragung nur gefährlich.

Wie zu derselben Zeit die Agitation Nittingers (20) in Stuttgart eine wilde Impfgegnerschaft in Württemberg entfacht hatte, so verbreiteten auch die Lehren Hamerniks zunächst im tschechischen Volke, dem er selbst angehörte, eine hartnäckige Abneigung, die Kinder impfen zu lassen und fanden auch unter der konnationalen Ärzteschaft viele Anhänger. Der nachmalige Professor der Augenheilkunde an der tschechischen Universität Schöbl, dessen Sohn mehrmals Variola durchgemacht hatte und der dadurch zum Impfgegner geworden war, trug vermöge seines wissenschaftlichen Ansehens ebenfalls viel bei. Selbst der nachmalige Professor der Kinderheilkunde an der tschechischen Universität Neureutter übte die Impfung, wie ich aus persönlichem Verkehre weiß, nicht mit vollster Überzeugung. Daß bei geimpften Kindern der Verlauf der Blattern ein milderer und die Sterblichkeit eine geringere sei, gab er auf Grund seiner reichen Erfahrung ohne weiters zu. Aber er machte sich, wie dies auch von seite professioneller Impfgegner öfters geschah, die Ansicht zu eigen, daß für die größere Sterblichkeit der ungeimpften Kinder die besondere Schwächlichkeit und die früher von ihnen durchgemachten Krankheiten zu beschuldigen seien, wegen welcher eben auch die

Impfung bei ihnen unterlassen worden war — eine Ansicht, die später durch die schönen statistischen Untersuchungen von Körösi (21) in Budapest in schlagender und endgültiger Weise widerlegt wurden.

Nach den großen Menschenverlusten, welche die Pandemie der Jahre 1871—1874 in Böhmen hinterlassen hatte und mit den greifbaren Erfahrungen, die auch der Bevölkerung nicht entgingen, dämmerte eine bessere Einsicht auf. Zahlreiche Erlässe der Statthalterei und des Landesausschusses in den nachfolgenden Jahren sind auf die Besserung des Impfwesens gerichtet. Insbesondere haben die Bemühungen des Landessanitätsreferenten für Böhmen Dr. Pelc und des Prager Stadtphysikus Dr. Záhoř erfolgreichen Wandel geschaffen. Der alte Autoritätsglaube, der den Impfzustand der Bevölkerung so sehr unterwühlt hatte, verblaßte allmählich im Laufe der Zeit und die Bevölkerung ist wieder impfwilliger geworden.

In Prag läßt allerdings der Impfzustand auch heute noch viel zu wünschen übrig, da hier die behördliche Einflußnahme und die Kontrolle viel schwerer durchführbar ist, als auf dem flachen Lande. Es geht dies z. B. aus der Tabelle des Sanitätsberichtes von Prag für die Jahre 1897—1907 (22) hervor, welche ergibt, daß ein beträchtlicher Teil der Erstimpfungen Kinder betrifft, welche schon die Schule besuchen.

Es wurden 1897—1909 erstgeimpft:

von „Neugeborenen“ [1]	von Schulkindern	von Erwachsenen
33.613	6893	420

Die erstgeimpften Schulkinder betragen somit 16·8 vom Hundert aller Erstimpfungen. Wenn man an die Kindersterblichkeit bis zum schulpflichtigen Alter denkt, so kann man daraus ermessen, wie viele Kinder in Prag ungeimpft geblieben sind.

In seinem amtlichen Berichte über die kleine Blatternepidemie Prags im Jahre 1912 klagt mit Recht Herr Stadtphysikus Dr. Procházka über die mangelhafte Durchführung der Impfung und über die große Zahl der Ungeimpften in

[1]) Sollte richtiger heißen: „von vorschulpflichtigen Kindern“.

Prag. Seine Berechnung ergibt, daß unter den 220.000 Bewohnern Prags nur 40% geimpft sind.[1])

Von Prag abgesehen ist aber in den tschechischen Landbezirken der Impfzustand gegen früher ein weit besserer geworden und sie sind heute in dieser Beziehung im Vorsprunge vor den deutschsprachigen Bezirken in Böhmen.

Die von der Landeshauptstadt ausgehenden impfgegnerischen Wellen hatten die mehr peripher gelegenen deutschen Bezirke erst viel später erreicht, aber sie schwollen im Laufe der Jahre, durch Eigenbau vermehrt, gerade hier zu einer bedrohlichen Stärke heran. Den Reigen der Impfgegnerschaft eröffnete der Abgeordnete Dr. Roser in seinem Wahlbezirke Braunau. Mit derselben wirksamen Beredsamkeit und Zähigkeit, mit welcher er im Parlamente fast alljährlich seine Rede gegen das Lotto hielt, bekämpfte er in seinem ärztlichen Wirkungskreise und in Wahlversammlungen die Schutzpockenimpfung. Die Impfgegnerschaft des Braunauer Bezirkes übergriff auf die benachbarten Bezirke des nordöstlichen und nördlichen, an Preußen und Sachsen grenzenden Randgebietes und ist hier jetzt durch besondere Umstände zu einer ungewöhnlichen Ausbreitung und Hartnäckigkeit emporgewachsen. Das Vorwiegen der Fabriksbevölkerung, die einen „Zwang" anzuerkennen nicht geneigt ist, die Umtriebe der sächsischen Naturärzte, deren impfgegnerische Agitation an dem heimischen Impfgesetze zerschellt und sich mit um so größerer Zudringlichkeit und Erfolg dem benachbarten österreichischen Gebiete zuwendet und manche andere innere Volksströmungen vereinigen sich, um in jenen Bezirken die Impfrenitenz zu fördern. Impfgegnerschaft, Hang zum Kurpfuschertum, höhere allgemeine Sterblichkeit, man-

---

[1]) Ich glaube, daß dieses Prozent doch etwas zu niedrig gegriffen ist. Der Berichterstatter rechnet, daß 1899—1909 im Jahresdurchschnitte 6798 Kinder geboren und durchschnittlich 2653 „Neugeborene", also etwa 40% der Geborenen geimpft wurden, welches Verhältnis er auf die ganze Bewohnerschaft Prags überträgt. Hiebei ist aber zunächst zu berücksichtigen, daß von den in Prag Geborenen ein großer Teil (etwa 40%) in der Landesgebäranstalt geboren sind und bald nach der Geburt in Kostpflege außerhalb Prags abgehen, wo sie geimpft werden. Bei dieser Korrektur würde sich das Prozent der geimpften Prager mit 65% herausstellen, wobei noch Mortalität und Wanderung außer Betracht bleiben.

gelnder Stillwille, größere Säuglingssterblichkeit, größere Tuberkuloseverbreitung und manche andere an der Gesundheit und Vermehrung des Volkes nagende Schädlichkeiten wurzeln in demselben Nährboden und sind trotz ihrer Verschiedenartigkeit in letzter Linie doch nur auf dieselben inneren Hemmungen der Volksentwicklung zurückzuführen.

Über den Verfall der Impfung in Böhmen und besonders in den deutschen Bezirken gibt der amtliche „Bericht über die sanitären Verhältnisse und Einrichtungen des Königreiches Böhmen in den Jahren 1906—1908" (23) sehr bemerkenswerte Aufschlüsse. Seit dem Jahre 1892, in welchem von den 220.811 Impfbedürftigen im vorschulpflichtigen Alter nur 13·46% ungeimpft blieben, worunter 2·38 erklärte Renitenten zu verzeichnen waren, steigt die Zahl der Ungeimpften fortschreitend von Jahr zu Jahr. Die Verhältniszahlen in den angeführten Berichtsjahren ergeben:

Jahr	1906	1907	1908
Zahl der Impfpflichtigen nach Abzug des Abgangs durch Tod und Auswanderung	226.487	244.859	246.930
Es wurden geimpft vom Hundert	64·12	61·59	57·19
Es blieben ungeimpft vom Hundert	35·87	38·40	42·57
Von den Ungeimpften haben sich als Renitente erklärt in %	26·15	26·00	27·79

Seit dem J. 1892 hat sich die Zahl der ungeimpft gebliebenen Kinder mehr als verdreifacht. Der Berichterstatter Hofrat Dr. Pelc sagt hierüber: „Dies ist nicht etwa eine vorübergehende Erscheinung, sondern es handelt sich um einen unheimlich fortschreitenden Zersetzungsprozeß. Dieser auffallende Rückgang ist durch die stetig anwachsende Impfgegnerschaft bedingt."

Aus den Impfausweisen der 102 Bezirkshauptmannschaften in Böhmen ist zu ersehen, wie jämmerlich es in den deutschen Bezirken Böhmens mit dem derzeitigen Impfzustande bestellt ist und wie gerade hier der „unheimliche Zersetzungsprozeß" fortschreitet. Im J. 1908 sind in den deutschen Grenzbezirken Warnsdorf, Reichenberg, Schluckenau, Rumburg, Gablonz (99·05%!) 90—100% der vorschulpflichtigen Kinder unge-



impft geblieben. Unter den 20 Bezirken, welche 50—100% vorschulpflichtiger Ungeimpfter aufweisen, sind 17 deutsche; die drei tschechischen Bezirke (Starkenbach, Semil, Nachod) sind den deutschen angrenzend und haben wie diese eine vorwiegend industrielle Bevölkerung. Die besten Impfergebnisse — unter 5% Ungeimpfter — haben die tschechischen Bezirke Beneschau, Neuhaus, Pilgram und der deutsche Bezirk Preßnitz.

Es ist demnach im Norden Böhmens eine dichte Bevölkerung Ungeimpfter angesammelt, ein Herd, welcher trotz der undurchlässigen Schutzwehr, die ihn von den reichsdeutschen Grenzlanden her in weitem Bogen umspannt, unversehens in Brand geraten und nach allen Richtungen hin Vernichtung tragen kann. Wie ist diese Gefahr abzuwenden? Die Beantwortung dieser Frage fällt naturgemäß mit der allgemeinen Bekämpfung der Blattern in ganz Österreich zusammen.

Daß eine radikale Besserung dieser Verhältnisse nur durch den gesetzlichen Impfzwang erreicht werden könnte, ist Binsenweisheit. Er wurde durch Beschlüsse ärztlicher Körperschaften schon öfter angestrebt. Ob eine solche Kundgebung der Ärzteschaft, die sicherlich mit derselben Einmütigkeit wieder beschlossen werden würde, einen größeren Erfolg erzielen möchte, ist derzeit vielleicht mehr denn je zweifelhaft. Beati possidentes. Es ist fraglich, ob in Deutschland jenes strikte Impfgesetz, wie es im J. 1874 trotz des heftigen Widerstandes einzelner Gruppen vom Reichstage beschlossen wurde, auch noch heutzutage durchzusetzen wäre, wo das wichtige Präzedens d. i. die unmittelbar vorangehende und zur Zeit der Beschlußfassung noch nicht erloschene Pandemie der siebziger Jahre dem vollen Bewußtsein der jetzigen Generation bereits entschwunden ist und nachdem auch jene parlamentarischen Gruppen in ihrer Machtfülle und Widerstandsfähigkeit stärker geworden sind.

Noch schwieriger liegen aber die Verhältnisse in Österreich, wo die Gesetzgebung im allgemeinen und auf dem Gebiete des Sanitätswesens im besonderen den bekannten Hemmungen begegnet. Es braucht nur auf das Epidemiegesetz hingewiesen zu werden, welches nach jahrelanger Schleppung und wiederholter Rückverweisung an den Sanitätsausschuß erst vor kurzem endlich unter Dach gebracht wurde.

Es war naheliegend, in dieses Gesetz (24), welches die Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten zum Gegenstande hat, auch die Bekämpfung der Blattern durch Einführung der obligatorischen Schutzpockenimpfung aufzunehmen. In dem Motivenberichte der Regierung heißt es, daß die letztere durch ein eigenes Gesetz geregelt werden solle.



Dieser Hinweis auf die Zukunft wurde im Herrenhause (Berichterstatter Prof. Hlava) durch die Annahme einer Resolution unterstützt, welche dahin lautet, „daß in kürzester Zeit ein Gesetz über die Schutzimpfung gegen Blattern dem Reichsrate vorzulegen" sei. Von einer Resolution zum Gesetze ist bekanntlich noch ein weiter Schritt. Aber der Sanitätsausschuß des Abgeordnetenhauses hat nicht einmal die Empfehlung einer solchen Resolution aufgebracht und war vielmehr bestrebt, derartige Hoffnungen möglichst zurückzudrängen. Mußte doch der Minister des Inneren Freiherr von Heinold den § 6 des Epidemiegesetzes, welcher dahin lautet, daß sämtliche Behörden zu Vorkehrungen und Einrichtungen gegen das Entstehen und die Verbreitung anzeigepflichtiger Krankheiten verpflichtet sind, gegen den Vorwurf schützen, daß hier die Einführung des Impfzwanges versteckt sei. Er mußte versichern, daß auf Grund dieses Paragraphen ein Impfzwang durchaus nicht beabsichtigt sei und er war, um alle Zweifel zu zerstreuen, sogar geneigt, ihn ganz streichen zu lassen.

Noch vielsagender waren verschiedene Wendungen und Zwischenrufe in den einzelnen Reden, welche den Sturm ahnen lassen, den die Beratung eines Impfgesetzes entfesseln würde. Der Abgeordnete eines stark impfgegnerischen, nordböhmischen Wahlbezirkes, der sich in seiner ärztlichen Eigenschaft als „begeisterter Anhänger der Impfung" bekannte, dämpfte doch diese Begeisterung recht wesentlich, wenn er sagte, „daß man in dieser Hinsicht auch eine andere Ansicht haben kann und man sich staatlicherseits nicht auf einen einseitigen Standpunkt stellen darf". Die begreifliche Rücksicht auf die Wählerschaft kann also unter Umständen doch entscheidender sein als die ärztliche Überzeugung.

Wir haben früher nicht umsonst zu zeigen versucht, wie Impfwille und Impfgegnerschaft selbst in derselben Bevölkerung wandelbar sind, wie sie von zufälligen Einflüssen und Zeitströmungen abhängen, wie sie sich in national oder sozial zusammengehörige Bevölkerungsgruppen einschleichen und zu parteipolitischen Schlagworten werden, über deren Begründung und Tragweite der Einzelne sich nicht weiter den Kopf zerbricht. Man kann, auch wenn man dem politischen Getriebe fernsteht, ungefähr die politischen Parteien des österreichischen Abgeordnetenhauses bezeichnen, welche gemäß ihrem Programme und ihrem Verhalten sich der obligatorischen Impfung entgegenstellen oder sich indifferent verhalten oder derselben mit größerer oder geringerer Entschiedenheit zuneigen würden. Es ist zu bedenken, ob die letzteren aus dem voraussichtlich harten Kampfe, an dem sich auch die Bevölkerung mit Massenpetitionen zu beteiligen pflegt, als Sieger hervorgehen würden. Die Ab-

lehnung eines Impfgesetzes könnte aber die Sachlage nur verschlimmern, indem dann das durch vieljährige Tradition Erreichte und auf dem administrativen Verordnungswege noch Erreichare in ein noch schlimmeres Wanken gebracht und die Impfgegnerschaft sich dann noch auf die Beglaubigung des Parlaments berufen würde. So ist es wohl zu verstehen, daß die seit jeher zur Förderung der Impfung geneigte österreichische Regierung unter den bestehenden Verhältnissen, wie es scheint, mit der Vorlage eines Impfgesetzes zögert und daß auch für die Ärzteschaft die Frage nicht müßig ist, ob sie trotz ihrer vollsten und innersten Überzeugung, daß nur durch ein umfassendes Gesetz dem gefährlichen Mißstande abzuhelfen wäre, unter den bestehenden Verhältnissen auf ein Impfgesetz zu drängen hat.

Die Zeiten und mit ihr auch die Strömungen in der Bevölkerung ändern sich. Auch die Stimmungen für Gesetze sind wandelbar, wie die Schicksale des englischen Impfgesetzes gezeigt haben. Vorläufig wird es Aufgabe der österreichischen Aerzteschaft sein, weiteres Material für die Impffrage zu sammeln und vorzubereiten. Es wird ferner Aufgabe des klinischen Unterrichtes, des Amtsarztes und jedes einzelnen Praktikers sein, unausgesetzt und unermüdlich die Aufklärung und Belehrung über Zweck und Nutzen der Impfung ins Volk zu tragen. So feststehend der Nutzen der Schutzpockenimpfung ist, so hat auch hier die wissenschaftliche Forschung noch nicht ihr letztes Wort gesprochen. Sie wird mit der Entdeckung des wahren Vakzineerregers noch weitere Begründungen und Beweise der empirisch gewonnenen Tatsachen beibringen können. Auch die Technik des Impfwesens ist einer Vervollkommnung noch fähig. Vor etwa 20 Jahren hat die Innung der Londoner Grocers einen Preis von 1500 Pfund für jenen gewidmet, dem es gelänge, die Vakzine außerhalb des Tierkörpers fortzuzüchten. Wenn dies gelingen wird — und auch dies ist nur eine Frage der Zeit — dann wird wenigstens die Impfgegnerschaft wieder um einen Einwand, daß nämlich Krankheiten vom Tiere auf den Menschen übertragen werden können, ärmer geworden sein.

Die Impfgegnerschaft wurzelt bei den Wenigsten auf dem Boden der wissenschaftlichen Erkenntnis, der Erfahrung und wahren Überzeugung. Sie ist ein Schlagwort und sitzt bei den meisten nicht allzutief. Wie viele Kinder bleiben nur wegen der Indolenz und Bequemlichkeit oder wegen des damit verbundenen wenn auch geringen Zeitverlustes ungeimpft. Sowie aber in einem Kulturlande irgendwo einige Fälle von Blattern auftreten, da schart sich die Bevölkerung rasch um die Lanzette und, wie die Erfahrungen aus Impfstationen lehren, haben es

dann die Impfgegner ganz besonders eilig. Gerade in diesen kleinen und selteneren Epidemien hat die Bevölkerung die beste Gelegenheit zu sehen und zu erfahren, daß die Blattern eingeschleppt wurden, daß sie ansteckend sind, daß in der Regel Ungeimpfte gefährdet sind usw. Es ist nur zu wünschen, daß diese Erfahrungen in den schlecht geimpften Bezirken Böhmens nicht mit allzugroßen Opfern einmal erkauft werden. In dieser Beziehung darf man auf die weitere Fürsorge und Wachsamkeit unserer Sanitätsorgane vertrauen, denen es seit geraumer Zeit durch umgreifende Maßregeln immer noch gelungen ist, die Weiterverbreitung der Blattern und das Emporkommen einer größeren Epidemie zu verhindern.

Literatur.

1. Löschner. Epidemiol. u. klin. Studien. Prag 1868.
2. Bohn. Handb. d. Vakzination. Leipzig 1875.
3. Wernher. Zur Impffrage. Mainz 1883.
4. Záhoř. Jahresb. d. Stadtphysikates zu Prag 1888—89. Prag 1891.
5. Scherer. Učebnice o očkování. Prag 1910.
6. Schlesinger. Gesch. d. Deutschen in Böhmen. Prag 1869. p. 552.
7. — Geschichte der Vakzination in Böhmen. Prag 1804.
8. Stelzig. Versuch einer med. Topographie in Prag. Prag 1824.
9. Gutachten des Prager med. Doktorenkollegiums in Erwiderung der über die Kuhpockenimpfung gestellten Anfragen der k. großbritannischen Regierung. Prager Vierteljahrschrift 1857.
10. Süpfle. Leitfaden der Vakzinationslehre. Wiesbaden 1910.
11. Studies on the Pathol. and on the Etiol. of Variola and of Vaccinia. By W. Councilmau and others. Boston 1904. Journ. of med. Research. Vol. XI.
12. Schamberg. New-York Journ. 16. Jan. 1909.
13. Mayringer. Ber. über d. Blatternepidemie in Wien i. J. 1907. Wiener klin. Woch. 1908. Nr. 11.
14. Raudnitz Zur Frage der Impfbelehrung. Wiener klin. Woch. 1912. Nr. 26.
15. Eppinger. Klebs Handb. d. path. An. II. Bd. 1. Abt. Berlin 1880.
16. Chiari. Wiener med. Presse 1889. Nr. 27 und 1892 Nr. 47.
17. Hlava. Sdělení české akad. Bull. internat. V. Nr. 20.
18. de Haen. Quaestiones saepius notae super methodo inoculandi. Vindob. 1757. Refutation de l'inoculation. Vienne 1759.
19. Rechbauer, A. J. Vollst. Gesch. der Inokulation in Wien. 1788.
20. Locher. Observationes pract. circa inoculationem variolarum in neonatis institutam. Vindob. 1763; zit. bei Rosen v. Rosenstein, Anweisung zur Kenntnis und Kur der Kinderkrankheiten, übersetzt von Murray. 4. Aufl. Göttingen 1781. p. 246.
21. Nittinger. Die Impfung ein Mißbrauch. Stuttgart 1853.
22. Körösi. Kritik der Vakzinationsstatistik und neue Beiträge zur Frage des Impfschutzes. Berlin 1890.
23. Procházka und Nečas. Sanitätsbericht von Prag 1897—1909. p. 508. Prag 1912.
24. Pelc. Bericht über die sanit. Verhältnisse und Einrichtungen des Königreiches Böhmen i. d. J. 1906—1908. p. 172. Prag 1910.
25. Verhandlungen des Reichsrats über das Epidemiegesetz. Das österr. Sanitätswesen. 1912. Nr. 47.



Aus der Königl. dermatol. Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. A. Neisser.)

Das Mesothorium in der Dermatologie.

Von

Dr. **Erich Kuznitzky,**
Assistenten der Klinik.

(Hiezu Taf. IX—XI.)

Die Anwendungsweise des Mesothorium geschieht in runden, das Präparat in feinst verteiltem Zustande enthaltenden Kapseln, welche auf die in Frage kommende Hautstelle aufgelegt werden. Die Größe dieser Kapseln ist in Anbetracht der Kostspieligkeit des Materials — 1 *mg* Mesothorium kostet zur Zeit etwa 150 Mark — nur sehr gering, ihr Durchmesser läßt sich in Millimetern ausdrücken. Hieraus ergibt sich eine Begrenzung des Anwendungs g e b i e t e s des Mesothorium insofern, als die weit verbreiteten flächenhaften Dermatosen von der Behandlung ausscheiden müssen. Dieses technische Hindernis könnte natürlich leicht dadurch beseitigt werden, daß man beliebig große Kapseln herstellen ließe, dies dürfte aber der hohen Anschaffungskosten wegen wohl nur für größere Institute und Kliniken in Betracht kommen. Man könnte aber andererseits daran denken, die Kapseln auch bei kleineren Mesothoriummengen beliebig zu vergrößern, so daß dann eine geringere Quantität pro Flächeneinheit vorliegen würde, und die notwendige Energiemenge durch längere Dauer der Einwirkung zu ersetzen. Bis zu einem gewissen Grade wird dies wahrscheinlich möglich sein, jedoch einer a l l z u l a n g e n Bestrah-



lungszeit gegenüber erhebt sich das Bedenken, daß hierbei durch den in der Oberfläche absorbierten, Entzündung und Nekrose erregenden Teil des Strahlengemisches (β-Strahlen) die Haut im Verhältnis zu dem therapeutischen Erfolge zu sehr geschädigt wird.

Für den Praktiker, dessen Mesothoriumquantitäten 20 *mg* wohl nicht übersteigen werden, dürften im wesentlichen vorläufig nur einzelne bestimmte solitäre Dermatosen oder Tumoren der Haut die eigentliche Domäne des Mesothorium darstellen. Zur Behandlung der ausgedehnteren Hauterkrankungen kämen übrigens nach einer vorläufigen Mitteilung Wagners die Zerfallsprodukte des Mesothorium — z. B. das Thorium X — in Betracht. Einzelne dieser Dermatosen, wie Mykosis fungoides, flächenhafte Psoriasis etc. sind so günstig beeinflußt worden, daß ein Versuch damit durchaus lohnend erscheint.

Der nachstehende Bericht stützt sich nur auf Versuche mit Mesothorium enthaltenden Kapseln, deren Quantität 20 *mg* nicht überstieg und deren Durchmesser 5, 10 und 15 *mm* betrug.

Die enge Verwandtschaft in bezug auf die Strahlenqualität, welche zwischen Röntgen-, Radium- und Mesothoriumstrahlen besteht, läßt vermuten, daß für die Behandlung mit Mesothorium ausschließlich nur solche Hauterkrankungen in Frage kommen, bei denen die Röntgenstrahlen erfahrungsgemäß von günstigem Einfluß sind. Die bereits vorliegenden Beobachtungen lehren aber, daß das Mesothorium oft genug auch mit dem ultravioletten Licht (Quarz-Finsen) und der Kohlensäure-Schnee-Applikation in wirksame Konkurrenz treten kann, z. B. beim Lupus erythematodes, bei den verschiedensten Gefäß- und Pigmentnaevi, bei denen die Röntgenstrahlen meist völlig versagen und die bisher der Bestrahlung mit den beiden letztgenannten Methoden vorbehalten blieben. Der Grund, weshalb das Anwendungsgebiet der Behandlung mit radioaktiven Substanzen in dieser Weise erweiterungsfähig ist, wird leicht ersichtlich, wenn man das Wesen der miteinander konkurrierenden Methoden vergleicht. Bei der Röntgentherapie rechnen wir ausschließlich mit der spezifischen elektiven Wirkung der Strahlen auf das erkrankte oder neu gebildete Gewebe und

erreichen den gewollten Heileffekt ohne Zuhilfenahme einer entzündlichen Reaktion. Auf der anderen Seite ist es die durch das ultraviolette Licht und die Kohlensäure hervorgerufene reaktive Entzündung, mit deren Hilfe die krankhafte Affektion der Haut durch Resorption von Infiltraten, Verödung von Gefäßerweiterungen etc. beseitigt wird. Die Mesothorium- (und Radium-)Wirkung besteht nun in einer Art Kombination der Eigenschaften beider Methoden, insofern als wir nicht nur ihre spezifisch einwirkende β- und γ- Strahlung, sondern auch die in der Reaktion einsetzende entzündliche Durchflutung der Gewebe als Heilfaktor ausnützen.

Was nun die Technik aller dieser Methoden anlangt, so bietet bei einem Vergleich die Behandlung mit radioaktiven Substanzen infolge ihrer Einfachheit und leichten Durchführbarkeit so viel praktische Vorzüge, daß ihr im Zweifelsfalle der Vorrang gebührt. Zudem läuft die Reaktion so allmählich und in einer den Patienten fast gar nicht belästigenden Weise ab — gegenüber dem stürmischen Reaktionsverlauf bei Quarz- und Kohlensäurebehandlung — daß auch hierin ein weiterer Vorzug dieser Methode gegeben ist.

Am ähnlichsten sind Mesothorium- und Radiumbehandlung. In technischer Beziehung sind sie sich absolut gleich. Hinsichtlich der Strahlenqualität darf man im großen ganzen sagen, daß das Mesothorium eine weichere Strahlung besitzt als das Radium. Wir werden daher bei ihm, gleiche — relative — Quantität und Dauer der Einwirkung vorausgesetzt, eine stärkere Oberflächenreaktion erwarten müssen als bei Radium. Dies trifft auch wirklich zu, wir glauben aber in dieser Tatsache keinen Fehler, sondern vielmehr (mit Czerny und Caan, Pinkus) einen Vorteil zu sehen, indem man annehmen kann, daß eine solche energische Reaktion sehr viel zur Aufsaugung und Fortschaffung entzündlicher Produkte oder neugebildeter Gewebe beiträgt. — Es sind aber Zweifel darüber ausgesprochen worden, ob die dem Mesothorium eigentümlichen γ-Strahlen genügende Tiefenwirkung ausübten. Aus unseren weiter unten mitgeteilten Heilwirkungen, insbesondere an Karzinomen der Haut und aus der Beobachtung bei einer jüngst vorgenommenen Bestrahlung, die den Charakter eines



ungewollten, in diesem Falle sogar unerwünschten Experimentes hatte, geht aber hervor, daß auch dem Mesothorium eine gute Tiefenwirkung zukommt.

Es handelt sich um einen Fall aus der Privatpraxis Herrn Geheimrat Neissers, bei dem wegen eines seit zirka neun Jahren bestehenden Lupus erythematodes die Nase und die beiden Ohrläppchen bis zum Übergang in den knorpeligen Teil der Ohrmuschel bestrahlt wurden (20 *mg*, 40 Minuten). Da die Affektion auch auf der Hinterfläche der Ohrläppchen lokalisiert war, wurden diese zum Zwecke einer guten Fixierung der Kapsel nach vorn umgelegt, so daß bei der Bestrahlung die Vorderfläche der Ohrläppchen auf der Wangenhaut auflag. Zirka 14 Tage bis 3 Wochen später, als die behandelten Herde in voller Reaktion waren, klagte die Patientin über sehr heftige Schmerzen im Innern der Nase und im rechten Ohr. Der Befund war insofern auffallend, als außer den direkt bestrahlten Stellen auch solche, die sicher nicht belichtet waren, z. B. im Naseneingang, im rechten Gehörgang, an der Haut vor dem Ohrläppchen beider Ohren, mit reagierten. Die bestrahlten Stellen waren stärker entzündet und mit einer oberflächlichen grauweißen Nekroseschicht bedeckt, welche bei den anderen in Frage kommenden Stellen fehlte. Sie boten lediglich das Aussehen oberflächlicher Exkoriationen, hatten aber einen größeren Durchmesser als die bestrahlende Kapsel. Wenn man das Ohrläppchen nach vorn umlegte, deckte sich ihr Umfang genau mit dem äußeren Rande desselben und entsprach auf diese Weise der in ihrer Gesamtheit bestrahlten Hinterfläche des Ohres. Wir können hieraus entnehmen, daß in dem mitgeteilten Falle eine Strahlenwirkung durch das Ohrläppchen bzw. den Ohr- und Nasenknorpel hindurch zustande kam, derart, daß auf der Haut vor dem Ohr bzw. im äußeren Gehörgange und im Naseneingange entzündliche, zur Exkoritation führende Reaktionen ausgelöst wurden.

Ein Tierexperiment ergab gleiche Resultate: Die Rückenhaut und die Außenfläche der Ohren eines Kaninchens wurden rasiert und fest aufeinander fixiert. Die Innenfläche des Ohres wurde mit Mesothorium und Radium bestrahlt, und zwar rechts

eine halbe Stunde, links eine Stunde. Nach zirka 2 Wochen waren an der Rückenhaut deutliche Reaktionen von beiden Präparaten zu konstatieren. Es war also eine intensive Wirkung durch die Haut und den Knorpel des Kaninchenohres hindurch erzielt worden. Hinsichtlich der Intensität war kein Unterschied zwischen Radium- oder Mesothoriumstelle zu konstatieren. Auffallend war jedoch, daß auf der (rasierten) Außenfläche des Ohres zuerst keinerlei und erst nach 4 Wochen eine ganz geringfügige entzündliche Reaktion festzustellen war, während auf der Innenfläche und auf der Rückenhaut gleich nach 8—10 Tagen Rötung und Borkenbildung einsetzten.

Diese ausreichende Tiefenwirkung und energische Oberflächenstrahlung des Mesothorium stellen dieses Mittel dem Radium gleichwertig an die Seite, oft sogar kann man sich des Eindruckes nicht erwehren, als ob das Mesothorium gerade durch das ihm eigentümliche Strahlengemisch bei gewissen Dermatosen mehr leistete als das Radium.

Technik.

Die zu bestrahlende Hautstelle wird mit der Mesothoriumkapsel bedeckt und diese kreuzweise mit Heftplasterstreifen fixiert. Auf die Kapsel wird sodann ein kleines, aber nicht zu dünnes Wattepolster gelegt und über diesem eine Cambricbinde fest angezogen, so daß die Kapsel unverrückbar auf der Haut ruht. Durch diese Anordnung glauben wir zugleich eine gewisse, wenn auch nicht vollkommene Anämie erzeugen und den Strahlenweg in die Tiefe abkürzen zu können. Daß diese Verkürzung nicht besonders groß zu sein braucht, zeigen einerseits die eben berichteten Tatsachen (Tierversuch und der erwähnte Fall), andererseits handelt es sich ja bei den meisten Dermatosen, bei denen Mesothorium in Anwendung kommt, um relativ oberflächliche Affektionen. Wir haben deshalb auch fast immer unfiltrierte Strahlung benutzt, so daß nur das schützende Glimmerplättchen das Mesothorium von der bestrahlten Fläche trennte. Ausnahmsweise haben wir mit



filtrierten Strahlen gearbeitet, welche durch eine dünne Silberfolie gegangen waren, z. B. bei schon einmal behandelten Karzinomen der Haut, welche „prophylaktisch" nochmals bestrahlt wurden, oder tiefer liegenden Angiomen.

Das Mesothorium, mit dem die Mehrzahl der Bestrahlungen ausgeführt wurde, stammte hauptsächliah von der Gasglühlicht-Aktiengesellschaft (Auergesellschaft) Berlin, ein kleinerer Teil von der Firma Dr. O. Knöfler & Co., Plötzensee bei Berlin. Es standen uns Mengen von 5, 10, 16 und 20 *mg* zur Verfügung, die in runden Kapseln von 5, 10 und 15 *mm* Bestrahlungsdurchmesser untergebracht waren. Ein Unterschied hinsichtlich der Wirkung der beiden Präparate ließ sich nicht konstatieren. Die Zeiten, welche wir zur Bestrahlung brauchten, richteten sich sowohl nach der angewandten Quantität, wie nach dem mehr oder weniger tiefen Sitz der Affektion. Je geringer die Menge und je tiefer die Dermatose, um so länger muß man bestrahlen. So ergaben sich für uns Zeiten von 20—30—40 Minuten, manchmal 1 Stunde und 2 Stunden pro Stelle. Eine Norm hierfür ist nicht aufzustellen, es kommt dabei auch die Reaktionsfähigkeit der Haut in Betracht, die bei den einzelnen Individuen anscheinend verschieden ist.

So ist bei manchen Personen ein Karzinom schon nach einer Sitzung von 40 Minuten verschwunden und bis heute rezidivfrei geblieben. Im allgemeinen sind nach unseren Erfahrungen Zeiten von 40 Minuten aufwärts für Karzinome oder andere (gutartige) Hauttumoren notwendig. Die Zeit von 30 Minuten (für unsere Mesothoriumquantitäten berechnet) scheint zu gering zu sein, wie aus zweien unserer Krankengeschichten hervorgeht, nach denen sich nach 4 und 8 Monaten Rezidive einstellten. Der von der Röntgenbehandlung her schon bekannte Unterschied der Hautempfindlichkeit von Kindern, Frauen und Männern ließ sich auch für das Mesothorium feststellen.

Die reaktive Entzündung setzt einen oder zwei Tage nach erfolgter Bestrahlung ein; es entsteht zunächst ein genau der Kapselgröße entsprechendes Erythem von anfangs hellroter Farbe, dessen Ton dann von Tag zu Tag nachdunkelt und etwa am Ende der Woche in ein bräunliches Rot über-

geht. Um diese Zeit beginnt auch eine seröse Ausschwitzung aus der bestrahlten Stelle und oberflächliche Nekrotisierung des Epithels, deren Intensität im Laufe der zweiten Woche weiter zunimmt und am Ende derselben (eventuell auch in der dritten, dies ist individuell verschieden) ihren Höhepunkt erreicht. Das ausfließende Serum verbindet sich mit der Epithelnekrose zu einer gelben harten Kruste, welche je nach der Dauer der Bestrahlung und der Reaktionsfähigkeit der Haut verschieden stark sein kann; ihre flächenhafte Ausdehnung entspricht dem Bestrahlungsdurchmesser der Kapsel. Diese impetigoartige Borke haftet sehr fest auf der Unterlage und ist von einem leicht entzündlichen Hof umgeben. Die Reaktion hält ungefähr eine Woche und länger unvermindert an, um schließlich nach Demarkation der Nekrose und Epithelisierung des Defektes nach 4—6 Wochen abzufallen. In solcher Weise verläuft die Reaktion, wenn sie sich selbst überlassen bleibt. Verhindert man die Borkenbildung rechtzeitig durch Salbenverbände, so sieht man am Anfang der zweiten bis zum Ende der dritten Woche, je nach der Bestrahlungsdauer, mehr oder weniger tiefe Ulzerationen, auf deren granulierendem Grunde die grauweißen, festhaftenden Nekrosen zu erkennen sind. Ihre Abstoßung erfordert eine bestimmte Zeit, die zu verkürzen mir bisher durch keine Methode gelungen ist, und erst danach tritt die Epithelisierung ein.

Nach Abfallen der Kruste stellt sich die bestrahlte Fläche als ein ganz zart epithelisierter, noch gering entzündlicher Fleck dar, dessen Oberfläche sich im Laufe der folgenden Zeit immer mehr konsolidiert und dessen Aussehen immer blasser wird. Seine Peripherie umgibt sich mit einem individuell mehr oder weniger ausgeprägten pigmentierten Hof, welcher wochen-, sogar monatelang sichtbar bleiben kann, dann aber völlig verschwindet. Das Verhalten der zentralen Narbe — denn als solche ist die bestrahlte Fläche anzusehen — ist je nach der Dauer der Bestrahlung verschieden. Je kürzer die Bestrahlung, desto schöner wird die Narbe. Sie kann sich sogar so vollkommen ausgleichen, daß der Ort des früheren Herdes kaum erkennbar ist und nur vom Arzte und Patienten

bezeichnet werden kann. Dieser Tatsache ist natürlich die größte Wichtigkeit beizumessen, wenn es sich darum handelt, — z. B. bei Bestrahlung von kleinen Naevis — einen vollen kosmetischen Erfolg zu erzielen. Denn kommt es bei längerer Bestrahlung zu einer tieferen Nekrose, so depigmentiert sich nachher die Stelle derart, daß anstatt der erwünschten fleischfarbigen Narbe eine solche von porzellanartigem, bläulichweißem Aussehen entsteht, welche fast ebenso auffällig sein kann wie die vorherige Erkrankung und damit natürlich den gewollten kosmetischen Erfolg in Frage stellt. Freilich werden sich Heilung und idealer kosmetischer Erfolg nicht immer vereinen lassen, da, wie bei den Angiomen, oft erst nach sehr energischer Bestrahlung ein voller Heileffekt zu erzielen ist. Ganz unberücksichtigt zu lassen ist natürlich das spätere Aussehen der Narbe bei der Bestrahlung von Hautkarzinomen, bei denen selbstverständlich einzig und allein die möglichst vollkommene Heilung das zu erstrebende Ziel ist. Um dieses zu erreichen, haben wir daher auch in letzter Zeit gerade bei ihnen nach Abheilung der ersten Reaktion eine nochmalige „prophylaktische" Bestrahlung vorgenommen, welche über der ganzen Fläche der Erkrankung, besonders aber an den Rändern bis weit ins Gesunde ausgeführt wurde. Dasselbe haben wir vereinzelt auch beim Erythematodes durchgeführt, uns aber hierbei nur auf Bestrahlung der Ränder beschränkt. Während wir bei der ersten Bestrahlung immer ohne Filter ausgekommen waren, haben wir bei der zweiten, z. B. bei Karzinomen und Angiomen, durch Silber- und Bleifolien filtrierte Strahlen verwendet.

Unsere Versuche stellen die Fortsetzung derjenigen dar, welche Baumm an unserer Klinik begonnen hat. Sie wurden angestellt an folgenden Hauterkrankungen:

1. Karzinome der Haut,
2. Verrucae durae, Verrucae seniles,
3. Hämangiome,
4. Naevi vasculosi plani (flammei) und sternförmige teleangiektatische Naevi,
5. Naevi pigmentosi pilosi,
6. Lupus vulgaris,



7. Lupus erythematodes,
Außerdem:
Keloide,
Lupus pernio,
Lupus der Schleimhaut,
Dermatitis papillaris capillitii,
Weiche unpigmentierte, knopfförmige Haarnaevi.

Haut-Karzinom.

Von unseren 24 Fällen sind 19 klinisch geheilt; 2 sind außerordentlich gebessert und werden gegenwärtig noch weiter bestrahlt. Bei 2 Fällen sind Rezidive aufgetreten, und zwar 4 und 8 Monate nach erfolgter klinischer Heilung. Diese Rezidive sind natürlich von neuem energisch bestrahlt worden: Das eine ist bis heute, nach fünfmonatlicher Beobachtung, geheilt, bei dem andern ist die Beobachtungsdauer noch zu kurz, um über den Erfolg zu entscheiden.

Ein Fall verdient besondere Beachtung, weil die Mesothoriumtherapie (wie auch die Röntgenbehandlung) vollkommen versagt hat. Trotz ausgiebiger Bestrahlung hat das auf der Hinterseite und am Rande der Ohrmuschel sitzende Karzinom keinerlei Tendenz zur Heilung gezeigt. Es ist zwar an den Rändern vorübergehend etwas flacher geworden, auch hat sich die zentrale Ulzeration stellenweise mit guten Granulationen bekleidet, aber ein energischer Zerfall der karzinomatösen Infiltrationen war gar nicht zu bemerken. Als auch nach Applikation von einer Erythemdosis Röntgenstrahlen das Bild das gleiche blieb, wurde die chirurgische Behandlung eingeleitet. Wir werden wohl nicht fehlgehen, diesen Fall für einen jener „refraktären" Karzinome anzusehen, wie wir sie von der Röntgentherapie her bereits kennen.

Im großen ganzen müssen wir also unsere Erfolge als sehr günstig bezeichnen. In demselben Sinne haben sich auch Baumm, Czerny und Caan, Friedländer, Wichmann, Sticker, Pinkus, Zehden, Saalfeld ausgesprochen. Wie



sie erachten auch wir das Mesothorium in seiner Wirkung als dem Radium gleichwertig.

Jedenfalls scheint nach unseren Erfahrungen die notwendige Tiefenwirkung beim Mesothorium vorhanden zu sein. Die Tatsache, daß von unseren 19 geheilten Fällen 13 durch eine einmalige Bestrahlung (20 *mg*, 40—60 Minuten ohne Filter) geheilt worden, spricht für diese Annahme. Ob dieser ausgezeichnete Heilerfolg darauf zurückzuführen ist, daß wir gewöhnlich ohne Filter bestrahlten, bleibe dahingestellt. Auch Czerny und Caan teilen mit, daß bei Stanniol- oder Bleifilter die Tiefenwirkung des Mesothorium nicht so groß war, wie dort, wo es unfiltriert aufgelegt wurde. — Außerdem halte ich es nicht für unwichtig, daß gerade bei oberflächlich sitzenden Hautkrebsen neben der spezifischen Strahlenwirkung noch eine energische reaktive Entzündung zustande kommt, die ihrerseits wiederum eine kräftige Bindegewebsneubildung nach sich zieht und so zu einer Überwucherung und Beseitigung etwa noch vorhandener Tumorzellen führen kann.

So ausgezeichnet bis jetzt diese Heilerfolge sind, so ist eine definitive Beurteilung derselben doch noch nicht möglich, da die Hälfte unserer Fälle erst 7—15 Monate lang kontrolliert wird. So ist von den oben erwähnten Rezidiven das eine nach 4, das andere aber erst nach 8 Monaten aufgetreten. Und wenn ich auch glaube, daß diese Rezidive auf eine damals noch ungenügende Bestrahlungstechnik (nur 30 Minuten!) zurückzuführen sind — bei Radiumbehandlung ist ein Rezidiv erst nach 2 Jahren aufgetreten! — so muß man doch auch jetzt noch in der Beurteilung unserer Heilresultate zurückhaltend sein. Um uns daher vor dem Auftreten von Rezidiven einigermaßen zu schützen, haben wir in letzter Zeit jedes Karzinom der Haut, nachdem klinische Heilung durch vorangegangene Bestrahlung eingetreten war, prinzipiell nochmals durchbestrahlt, und zwar besonders die Ränder und einen Teil der gesunden Umgebung.

Bei einem Falle von **multiplen Verrucae durae,** ausgezeichneter Erfolg; in einem anderen trat nach einmaliger Bestrahlung nur Abflachung ein.

Verrucae seniles. Günstiger Heileffekt insofern, als die Alterswarzen in einem Falle nach einer Bestrahlung von 60 Minuten (20 *mgr*) vollkommen mit kaum erkennbarer Narbe abgeheilt und bis heute nicht rezidiviert sind.

Isolierte Angiome. Wir haben 13 Fälle von kleinen, isolierten, z. T. kavernösen Angiomen, zumeist des Gesichtes, behandelt. Der Heileffekt äußert sich in zweifacher Beziehung, nämlich in der Erreichung eines kosmetischen und, wenn ich so sagen darf, ätiologischen Erfolges. Schon die erste Mesothoriumbestrahlung bewirkt meistens, daß sich nach Abheilung der Nekrose der vorher rot durchscheinende Tumor mit einer weißlichen, völlig undurchsichtigen Epithelschicht überzieht und auf diese Weise der auffällige Fleck verschwindet. Hierdurch ist ein völlig befriedigender kosmetischer Effekt erreicht und die nochmalige Bestrahlung nur nötig, wenn, was manchmal vorkommt, die Epithelisierung in der gewünschten Dichte sich nicht vollzogen hat. Gewöhnlich aber ist dies nach der zweiten Sitzung geschehen, und war der Tumor nicht sehr prominent, so kann man es bei der Erreichung des kosmetischen Effektes allein bewenden lassen. Bei den Tumoren erheblicherer Größe, welche durch ihre kavernöse Beschaffenheit den Ort ihres Sitzes polsterartig vorwölben, also z. B. bei Lokalisation an der Lippe diese unförmig auftreiben können, erreicht man ein Verschwinden oder zum mindesten eine Verkleinerung des Tumors durch eine energische Bestrahlung mit Silberfilter meistens in völlig ausreichender Weise. In keinem der von uns behandelten Fälle hat uns das Mittel im Stich gelassen, so daß es der Kohlensäureschneeapplikation als absolut gleichwertig, wenn nicht gar — ich befinde mich hier im Gegensatz zu Saalfeld — als überlegen angesehen werden darf.

Naevus vasculosus planus (flammeus).

Auch von der Behandlung dieser mehr oder weniger ausgedehnten, größtenteils im Gesichte lokalisierten Hautaffektion ist nur Günstiges zu berichten. Der einzige Nachteil ist, daß nach der Bestrahlung mit den bisher gebrauchten runden Kapseln die zwischen ihnen befindlichen, noch unbe-



handelt gebliebenen Hautabschnitte durch ihren Gegensatz zu der daneben liegenden aufgehellten Hautstelle sehr stören.[1]) Dieser Mangel ist natürlich dadurch zu beseitigen, daß die Überbleibsel nochmals bestrahlt werden, was freilich viel Zeit und Geduld erfordert. Geschieht es, daß aus äußeren Gründen die Patienten nicht hintereinander bestrahlt werden können, so kann sich eine solche Naevusbehandlung auf 1—1½ Jahre erstrecken.

Eine günstige Einwirkung des Mesothorium auf den Naevus ist, wie gesagt, in jedem Falle zu konstatieren. Sie besteht in einer Aufhellung der betreffenden Stelle, deren Grad konform geht mit der Intensität der Bestrahlung. Es war ja früher schon möglich, mit Röntgenstrahlen sehr weicher Qualität und mit Radium ähnliche Wirkungen zu erzielen, auch die Kohlensäureschneebehandlung zeitigte günstige Erfolge; unserer Ansicht nach aber verdient das Mesothorium den Vorzug sowohl wegen der Einfachheit seiner Anwendung als auch wegen der Sicherheit, mit der eine günstige Beeinflussung jedesmal prompt erreicht wird. Das Radium reichte, wenigstens in den Fällen, bei denen wir Kontrollbestrahlungen mit Radium vorgenommen haben, in seiner Wirksamkeit an das Mesothorium nicht heran.

Das Ziel der Behandlung eines solchen Gefäßnaevus ist ein rein kosmetischer Erfolg. Es muß daher eine besondere Sorgfalt auf die Erreichung einer schönen Narbe verwandt werden; d. h. die Bestrahlung darf nicht zu lange — 20 und 30, höchstens 40 Minuten — ausgedehnt werden, damit die abgeheilte Stelle nicht einen zu hellen Farbenton annimmt. Wenn nach kompletter Abheilung die runden Kapselstellen allzu auffällig sein sollten — sie bewirken ein etwas scheckiges Aussehen der behandelten Fläche — so dürfte sich vielleicht eine nachfolgende Quarzbehandlung zum Ausgleich der Grenzen empfehlen.

Sternförmiger teleangiektatischer Naevus. In allen sechs Fällen ein vorzüglicher kosmetischer Erfolg. Es verschwanden

[1]) Wir werden in Zukunft die Bestrahlungsfläche gradlinig-viereckig abgrenzen, um hierdurch eine einheitliche bestrahlete Fläche zu erzielen.

nicht nur das zentrale, punktförmige Angiom, sondern auch die von ihm strahlenförmig ausgehenden Teleangiektasien. Es genügte meist eine einzige Bestrahlung von 20—30 Minuten Dauer.

Naevus pigmentosus pilosus. Die pigmentierten Haarnaevi bildeten seit jeher eine Crux der dermatologischen Therapie. War es nicht möglich, die Affektion durch chirurgische Maßnahmen zu entfernen, so war man auf meist schmerzhafte und dazu unsichere Methoden angewiesen. Hin und wieder gaben Quarz- und Kohlensäurebehandlung erträgliche Resultate. Die Mesothoriumtherapie verbessert entschieden die Heilchancen, wenn auch gesagt werden muß, daß gerade beim Naevus pigmentosus die Erfolge sehr ungleichmäßig sind. So war bei dreien unserer 10 Fälle gar kein oder nur ein ganz geringfügiger Einfluß zu konstatieren, die anderen wurden zumeist sehr gebessert, bei drei Fällen ist von Heilung, allerdings mit deutlicher flacher Narbe, zu sprechen. Diese Wirkungen sind nur durch eine verhältnismäßig energische Bestrahlung — 40 bis 60 Minuten — zu erzielen. Dabei geht es natürlich nicht ohne die erwähnten stark depigmentierten Narbenbildungen ab. Diese werden aber von den Patienten lieber gewünscht und viel weniger auffällig wirkend empfunden, als der vorherige schwarze oder schwarzbraune, behaarte Fleck.

Eine Wirkung ist immer zu konstatieren, nämlich die, im bestrahlten Bezirke die Haare zu entfernen. Die Epilation ist definitiv und tritt so konstant auf, daß man daran denken könnte, diese Eigenschaft des Mittels zur Beseitigung der Hypertrichosis zu verwenden, vorausgesetzt, daß es gelänge, die Bestrahlungszeit zu verkürzen und damit die Narbe möglichst geringfügig zu machen.

Auch die Einwirkung auf das Pigment ist konstant. Die obersten Pigmentschichten werden in die entzündliche Reaktion einbezogen und mit der Nekrose zusammen abgestoßen. Am leichtesten gelingt es, die hellbraunen Naevi zu entfärben, bei den schwarzen wird oft eine Umwandlung in die braune Farbe erreicht. Durch fortgesetzte Bestrahlungen läßt sich dieses Resultat noch verbessern, führt dann aber gewöhnlich zu den mit feinen Teleangiektasien durchzogenen Narben.



Am geringsten ist die Wirkung auf die Tumorzellen selbst. Es tritt nur ziemlich schwer eine Verkleinerung des Naevus ein, weshalb sich meiner Ansicht nach die sehr prominierenden Formen dieser Affektion weniger zu einer Behandlung eignen. Ist daher der Tumor einigermaßen abgeflacht, seine Oberfläche aufgehellt und von den Haaren befreit, so ist die Stelle fast gar nicht mehr auffällig und das kosmetische Resultat ganz günstig.

Lupus vulgaris.

In der Beurteilung der Heilerfolge bei Lupus vulgaris der Haut kann ich leider nicht den günstigen Berichten Wichmanns beistimmen. Unser Material — 8 Fälle — ist so klein geblieben, weil der Erfolg eben nicht so ermutigend war, um mehr Kranke in Behandlung zu nehmen. Nicht zu leugnen ist, daß nach der Bestrahlung entschieden eine Besserung zu konstatieren war: die Herde waren nach dem Abklingen der Reaktion sichtlich flacher, bei einem mit Skrophuloderm kombinierten Lupus hörte die Sekretion aus einem kleinen Fistelgange auf; nirgends jedoch war der Erfolg derart, daß von Heilung gesprochen werden konnte, trotzdem sich unter unseren Fällen solche mit 5—7 Sitzungen zu je ein- bis zweistündigen Bestrahlungen (20 *mg*) befinden. Besonders am Rande der Herde waren dann immer noch reichliche Knötchen vorhanden, so daß die Behandlung abgebrochen und die übliche Therapie mit ultraviolettem Licht, Pyrogallussäure etc. eingeleitet werden mußte. Jedenfalls ist die Wirkung des Mesothorium — wenigstens mit der bisherigen Methodik — bei Lupus vulgaris derjenigen bei Hautkarzinomen nicht vergleichbar. Wir glauben auch, daß die bisher üblichen Heilmethoden beim Lupus mehr leisten als das Mesothorium. Außerdem sind die Herde bei dem Breslauer Material meist sehr ausgedehnt, was wiederum eine sehr lange Behandlungsdauer erforderlich macht.

Lupus erythematodes. Die Behandlungsresultate bei unsern 8 Fällen sind als außerordentlich günstig zu bezeichnen. Friedländer ließ unentschieden, ob die wesentliche Besserung, welche er in seinen beiden Fällen sah, auf Rechnung des Präparates zu setzen wäre, oder ob es sich dabei um



natürliche spontane Remissionen gehandelt habe. Aber Wichmanns und Zehdens Berichte und auch unsere Heilerfolge, die wir jedesmal unmittelbar nach dem Einsetzen der Mesothoriumtherapie konstatieren konnten, sind dazu angetan, diesen Zweifel endgültig zu beheben. Insbesondere geht dies aus jenen unserer Fälle (auch aus Zehdens Fall) hervor, die früher dauernd mit Quarz, Kohlensäure, auch mit der Jod-Chininmethode behandelt worden sind, die aber eigentlich niemals richtig ausheilten, sondern immer wieder rezidivierten. Durch die Mesothoriumbestrahlung, die übrigens von den Patienten viel angenehmer als die vorher genannten Methoden empfunden wurde, sind nun diese schon behandelt gewesenen und die unbehandelten Fälle so weit gebessert worden, daß fast von einer Heilung an den bestrahlten Stellen gesprochen werden kann. Freilich möchte ich auch hier mit einem definitiven Urteil zurückhalten, da ein Teil der Kranken sich noch in Behandlung befindet und ferner weil sich in einem unserer 8 Fälle noch nach elfmonatlicher Beobachtung Rezidive eingestellt haben. Bei 5 Fällen aber, bei denen die Beobachtungszeit 7—16 Monate reicht, besteht die Hoffnung, daß die energisch bestrahlten Herde (40—60 Minuten, 20 *mg*) völlig zur Ruhe gekommen sind. Allerdings ist das kosmetische Resultat nicht ganz befriedigend, da die bläulich-weißen Narben wohl ebenso auffällig sind, wie der Krankheitsherd selbst. Einen Schaden, wie rapides peripheres Wachstum der Herde, haben wir durch die Mesothoriumbehandlung nicht entstehen sehen. Eine bei einem Patienten mit Radium durchgeführte Kontrollbestrahlung eines Herdes ergab, daß das Radium keinen so günstigen Einfluß hatte als das Mesothorium. Die geringe Zahl der Rezidive nach Mesothorium spricht entschieden dafür, dieses Mittel über die Quarz- und Kohlensäurebehandlung zu stellen.

Unsere Erfahrungen mit Mesothorium bei Keloiden, Sklerodermie, Dermatitis papillaris, Lupus pernio, Lupus vulgaris der Schleimhaut und weichen Warzen sind noch nicht abgeschlossen.



Literatur.

1. Czerny und Caan. Münchn. med. Wochenschr. 1912. Nr. 14.
2. Czerny. Münchner med. Wochenschrift. 1912. Nr. 41.
3. Pinkus. Berliner klin. Wochenschrift. 1912. Nr. 20.
4. Friedländer. Berliner klin. Wochenschrift. 1912. Nr. 15.
5. Wichmann. Strahlentherapie. Bd. I. Heft 4.
6. Baumm. Berliner klin. Wochenschrift. 1911. Nr. 35.
7. Sticker. Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 49 und 50.
8. Zehden. Berliner klin. Wochenschrift. 1912. Nr. 51. p. 2433.
9. Saalfeld. Berliner klin. Wochenschrift. 1913. Nr. 4.
10. Wagner. Dermatol. Zeitschr. 1912. p. 988.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX—XI.

Fig. 1. Hautkrebs, vor der Behandlung.
Fig. 2. Hautkrebs, nach der Behandlung.
Fig. 3. Hautkrebs, vor der Behandlung.
Fig. 4. Hautkrebs, nach der Behandlung.
Fig. 5. Hautkrebs, vor der Behandlung.
Fig. 6. Hautkrebs, nach der Behandlung.
Fig. 7. Angiom, vor der Behandlung.
Fig. 8. Angiom, nach der Behandlung.
Fig. 9. Naevus pigmentosus pilosus, vor der Behandlung.
Fig. 10. Naevus pigmentosus pilosus, nach der Behandlung.
Fig. 11. Prominierender Naevus pigm. pilos., vor der Behandl.
Fig. 12. Derselbe Naevus nach der Behandlung.
Fig. 13. Tiefschwarzer Haarnaevus, nach der Behandlung.
Fig. 14. Lupus erythematodes, vor der Behandlung.
Fig. 15. Lupus erythematodes, nach der Behandluug.
Fig. 16. Lupus erythematodes mit Mesothorium-Reaktion.
Fig. 17. Moulage eines Naevus flammeus, vor der Behandlung.
Fig. 18. Derselbe Fall nach 1jähriger Behandlung.

Aus dem Ambulatorium für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Dozenten Dr. M. Oppenheim in Wien.

Riesenzellentumoren nach subkutanen Einspritzungen eines Arsen-Eisenpräparates.

Von

Privatdozent Dr. **M. Oppenheim.**

(Hiezu Taf. XII.)

Im allgemeinen werden subkutane Injektionen löslicher Präparate ohne bleibende Veränderungen am Orte der Injektionsstelle resorbiert. Treten hiebei Entzündungserscheinungen, Infiltration und Abszeßbildung auf, so sind diese entweder bedingt durch Substanzen, die zur Entzündung des Gewebes Veranlassung geben oder durch Sekundärinfektion mit Eitererregern, die mittels der Injektionsnadel unter die Haut gebracht wurden. Das letztere ist zum Beispiel bekannt von Morphinisten, die sich selbst an die verschiedensten Stellen ihres Körpers subkutan Morphiumlösungen applizieren und darnach an den Injektionsstellen harte und schmerzhafte, isoliert stehende Knoten bekommen. Die Entwicklung von Riesenzellentumoren nach subkutanen Injektionen kann jedoch nicht allein dadurch bedingt sein, daß die eingespritzte Substanz als Fremdkörper wirkt, denn wir wissen z. B. aus den Untersuchungen Wolters und Allgeyers, daß die intramuskulären Injektionen von Hydrargyrum salicylicum keine Riesenzellenbildung veranlassen. Wolters konnte in dem einen Falle, bei dem es sich um die Untersuchung eines bleistiftdicken Infiltrationsherdes von braunem, eigentümlichem opaken Aussehen und derber Konsistenz in der Glutualmuskulatur handelte, nur ein kernreiches Bindegewebe und Reste von Muskelfasern mit zellreichen, kugelig gestalteten, verschieden großen Hohlräumen konstatieren. In seinem zweiten Falle, wo die Injektion drei Monate vor dem Tode gemacht wurde, auch nur bindegewebige Herde mit zahlreichen Hohlräumen ohne Riesenzellen.



Allgeyer konnte bei der Untersuchung von Muskulatur nach Kalomelinjektionen die histologischen Untersuchungen Wolters bestätigen; er fand keine Riesenzellen, auch nicht dort, wo die mortifizierten Muskelfasern resorbiert wurden. Auch Jullien konnte nach Kalomelinjektionen bei seinen histologischen Befunden keine Riesenzellen konstatieren. Es müssen also in dem folgenden Falle die Riesenzellentumoren der Oberarme noch auf einen anderen Umstand als auf die bloße Injektion eines Medikamentes zurückgeführt werden.

B. L. 28 Jahre alt, Offiziersfrau.

Anamnese: Vor ungefähr 6 Jahren erhielt die Patientin, die an Anaemie erkrankt, war, von einem Arzte Eisen-Arseninjektionen unter die Haut beider Oberarme. Die Lösung war eine klare, rotbraun gefärbte, ihre Zusammensetzung konnte von mir nicht mehr eruiert werden. Es wurden ungefähr 25 Injektionen gemacht, die sehr schmerzhaft waren, wobei auch die Haut anschwoll und rot wurde. Zwei Jahre später zeigten sich an den Injektionsstellen am Oberarm kleine Verhärtungen, deren Ausdehnung immer mehr zunahm unter gleichzeitiger bläulicher Verfärbung der Haut. Diese Verhärtungen verbreiteten sich und schmerzten weniger auf Druck als bei Temperaturwechsel. Am unangenehmsten wurden im Winter ziehende Schmerzen in beiden Oberarmen empfunden, so daß die Patientin viele Ärzte in Italien konsultierte, doch weder Massage, Heißluftbehandlung noch andere Behandlungsmethoden hatten Erfolg. Die Patientin wurde schließlich von ihrem behandelnden Arzte nach Wien geschickt.

Status praesens: Die Patientin ist blond, grazil, mittelgroß; der Panniculus adiposus mäßig entwickelt. Der Befund an den inneren Organen ist normal.

An beiden Oberarmen, fast symmetrisch, ungefähr in der Mitte des Deltoideus beginnend, auf die Außenseite, zum Teil aber auch auf die Vorder- und Hinterseite der Arme übergreifend, nach abwärts bis drei Finger oberhalb des Olekranons ziehend, findet sich eine bläulichrot und livid gefärbte Hautpartie von ungefähr 15 *cm* Länge und 1 bis 4 *cm* Breite. Am rechten Oberarm verläuft die Affektion mehr gerade nach abwärts, am linken ist sie leicht konkav nach vorne gekrümmt. Im unteren Drittel dieser Hautpartie, etwa handbreit ober dem Ellbogengelenke, zieht ein etwa $^1/_2$ bis 1 *cm* breiter kleinerer Streifen, senkrecht von der parallel zur Achse des Oberarmes sich ausbreitenden Hautveränderung nach rückwärts und endet an der Innenseite des Oberarmes. Dieses kleinere, ebenfalls livid gefärbte, ziemlich parallel konturierte Band veranlaßt beiderseits eine Einschnürung des Oberarmes, etwa am Übergange seines mittleren in das untere Drittel, so daß der äußere Kontur des Oberarmes durch zwei flache Bogen gebildet wird, von denen der untere der kleinere ist. Außerdem zeigt die Haut an diesen Stellen eine unregelmäßig flachhöckrige Beschaffenheit. Die Farbe dieser Haut ist, wie gesagt, bläulichrot, doch wechseln blässere Partien mit intensiver gefärbten,

wodurch die Haut daselbst ein marmoriertes Aussehen gewinnt; der bläuliche Ton ist jedoch allenthalben vorherrschend und geht ohne scharfe Grenze in die normale blasse Hautfarbe der Umgebung über; an manchen, spärlichen Stellen, insbesondere über dem kleinen, seitlich abzweigenden Streifen ist die Haut wachsgelb, sklerodermieähnlich verändert. Die Oberfläche der Haut ist zum Teil glatt, gespannt und glänzend, zum Teil leicht gefältet, wie zerknittertes Zigarettenpapier, zum Teil auch chagriniert, nirgends ist eine Schuppe oder Kruste zu sehen.

Größtenteils konnte man die Haut mit dem Unterhautzellgewebe verschieben, an manchen Stellen war eine Fixation vorhanden. Die Palpation ergab, daß diese Hautveränderungen durch eine Tumorenbildung in der Subkutis hervorgerufen waren, von kleinknolligem und strangförmigem Bau und ziemlich derber Konsistenz, scharf abgesetzt gegen das umgebende Gewebe. Man hatte den Eindruck einer derben, fibrösen, grobhöckrigen Masse, die sich mit Knoten und Strängen, sowohl der Tiefe als auch der Breite nach ganz unregelmäßig verhielt. Im allgemeinen konnten mehr erbsen- bis haselnußgroße, rundliche Knoten an der Peripherie des länglichen Wulstes abgetastet werden; an einzelnen Stellen waren derbe Stränge zu fühlen und speziell der oben erwähnte, einschnürende Streifen entsprach einem solchen. Der Wulst konnte nicht an allen Stellen von der Unterlage abgehoben werden, an einzelnen haftete er fest der Faszie an; doch war die Verschieblichkeit, wie oben erwähnt, zumeist eine beträchtliche. Die den Tumor bedeckende Haut war teils fest angelötet, dann erschien ihre Oberfläche glatt, teils war sie in ganz dünner Lage faltbar und dann zeigte ihre Oberfläche zigarettenpapierähnliche Fältelung. Der Druck auf die Geschwulst war unangenehm, stellenweise leicht schmerzhaft. Die Ellbogen- und Axillardrüsen waren unverändert.

Differentialdiagnose: Der erste Anblick der Affektion lehrte, daß man es mit einem ganz ungewöhnlichen Krankheitsbilde zu tun hatte. Entferntere Ähnlichkeit mit dem beschriebenen Bilde hatten: Idiopathische Hautatrophie, Sklerodermie, Neurofibromatosis cutis und eventuell Sarkom der Haut, doch konnten diese Affektionen aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Gegen idiopathische Hautatrophie sprachen das Freibleiben der Ellbogengegend, der Mangel einer wirklichen Hautverdünnung, das scharf abgesetzte, unveränderliche Infiltrat in der Subkutis, das Fehlen durchscheinender Venen und jeglicher Abschilferung; Sklerodermie konnte ausgeschlossen werden mit Rücksicht auf die livide Farbe, auf die an einzelnen Stellen deutlich ausgesprochene Abhebbarkeit und Faltbarkeit der oberen Kutisschichten und das Fehlen des Wachsglanzes an der Oberfläche. Die Diagnose Sarkom oder andersartiger Tumor der Subkutis paßte nicht zu dem beiderseits fast völlig symmetrischen Auftreten und zu der Einschnürung des Oberarmes in Ringform.



Auch war der Umfang der Oberarme eher verkleinert. Die Diagnose Neurofibromatosis (Recklinghausen) mußte wegen Mangels einer Pigmentierung, wegen der ausschließlichen Lokalisation an beiden Oberarmen, wegen des Fehlens von über das Hautniveau hervorragenden Fibromen abgelehnt werden. Es wurde daher zur Probeexzision geschritten und zwar am unteren Pol des Wulstes am linken Arme, beim Übergang in die gesunde Haut.

Histologischer Befund: Härtung, Alkohol und Formalin; Einbettung Paraffin; Färbung mit Hämalaun-Eosin, Methylenblau, polychromem Methylenblau, Elastikafärbung nach Weigert, Berlinerblaureaktion.

Die Epidermis intakt; das Stratum papillare zeigt hie und da eine breitere und flachere Papille, ein geringgradiges Ödem und Erweiterung der Kapillaren. Im Stratum subpapillare findet sich ganz vereinzelt eine geringfügige kleinzellige Infiltration. Das Stratum retikulare der Kutis zeigt in seinen oberen Lagen noch ziemlich normale Verhältnisse bis auf das stellenweise Vorkommen von kleinzelligen Infiltrationen um Gefäße, Haare und Schweißdrüsenausführungsgänge, in den tieferen Lagen jedoch, gegen das subkutane Fettgewebe zu, treten noch im bindegewebigen Anteile scharf begrenzte, rundliche Infiltrate in der Größe eines Tuberkels auf, die aus ineinander verflochtenen Zügen von Rundzellen und hauptsächlich großen protoplasmareichen Zellen mit ovalen oder runden, großen, bläschenförmigen Kernen (Epitheloidzellen) bestehen, zwischen denen sich spärliche Riesenzellen mit randständigen Kernen eingelagert finden. Sie sind meist in kugeligen Infiltraten von verschiedenster Ausdehnung angeordnet und zwar immer so, daß der zentrale Anteil des Infiltrates die Riesenzellen und Epitheloidzellen enthält, während die Rund- und Spindelzellen mehr die Peripherie einnehmen. An diese schließt sich dann ein fibröser Mantel aus dichtem Bindegewebe, so daß das Bild einer Tuberkulose sehr ähnlich wird. Nur fehlt vollständig jegliche Spur einer Verkäsung oder Erweichung. Selbstverständlich war auch die Untersuchung auf Tuberkelbazillen völlig negativ. Manche dieser großen Zellen enthalten im Protoplasma feinste runde Körnchen von verschiedener Größe und dunkler Färbung. Solche Infiltrationsherde umgeben die Schweißdrüsen, die deutlichst und unverändert im Infiltrate liegen, ebenso erscheinen die Nerven in den Infiltraten intakt. Blutgefäße sind spärlich vorhanden und zeigen Wucherung der Intima, bis zu drei Endothelzellenlagen.

Die stärksten Veränderungen zeigt das subkutane Fettgewebe, welches fast ganz substituiert erscheint, durch ein Gewebe, welches mit parallel angeordneten, dichten Bindegewebsbündeln, die bald zellreicher, bald zellärmer sind, Zellknoten und Zellstränge umgibt, die aus dicht angeordneten Zellen und reichlichen Zellkernen bestehen. Diese zeigen sich schon bei schwacher Vergrößerung aus dreierlei Art bestehend: Rundzellen spärlich, mehr die Knoten durchsetzend als randständig, in der Minderzahl protoplasmareiche, großkernige Zellen mit einem Kern und haupt-



sächlich Riesenzellen der verschiedensten Form, Größe und Anordnung der Kerne. Diese liegen an manchen Stellen so dicht beisammen, daß man den Eindruck eines Riesenzellsarkoms erhält. Ferner finden sich in diesen zum Teil ganz scharf vom Bindegewebe abgesetzten Zellherden mehr oder weniger zahlreiche Lücken von verschiedenster Größe, die sich als Reste von Fettzellen erkennen lassen, die an manchen Stellen des Präparates noch in Form von Fettgewebsinseln die Bindegewebszüge unterbrechen, oder an diese herantreten. Diese Bilder entsprechen zum Teil jenen, die von Rothmann, Kraus u. a. als entzündliche Atrophie des Fettgewebes beschrieben wurden. Gefäße sieht man spärlich meistens durch Intimawucherung fast völlig verschlossen. Einzelne kleinere Zellherde, die obigen drei Zellarten, hauptsächlich jedoch Riesenzellen enthaltend, treten auch isoliert, ohne bindegewebige Einkleidung, mitten im Bindegewebe auf.

Bei starker Vergrößerung interessieren vor allem die Riesenzellen. Diese sind bald rund, bald oval, gelappt, halbmondförmig, äußerst vielgestaltig, doch prävalieren die runden Formen. Viele haben Langhansschen Typus. Die Zahl der Kerne schwankt zwischen drei und sechzig, sie sind zum größten Teil in Randstellung angeordnet. Das Protoplasma ist teils homogen, teils zeigt es mehr oder weniger reichlich Vakuolenbildung, die an manchen Stellen so reichlich ist, daß die Zellen einen wabenförmigen Charakter annehmen. Die Vakuolen sind dabei von ungleicher Größe. Während an manchen Stellen Riesenzelle an Riesenzelle liegt, sind an anderen Stellen zwischen sie einkernige, große protoplasmareiche Zellen eingelagert vom Charakter großer Plasmazellen, die ebenfalls vielfach Vakuolenbildung zeigen und man erkennt, daß diese Fetttröpfchen entspricht, die schließlich zu jenen verschieden großen, hellen Lücken konfluieren, die bei schwacher Vergrößerung allenthalben in den Infiltraten zu sehen waren.

Sonst sieht man auch vielfach Züge von Spindelzellen, speziell in der Nähe der Bindegewebsbündel, die die Infiltrate umgeben, von Kapillaren und Rundzellen begleitet, einem entzündlichen Granulationsgewebe entsprechend. Die Spindelzellen besitzen verschiedene Größe, sind bald zu parallelen Zügen vereinigt, bald bilden sie ein Netzwerk; bald sind sie schlank, bald plump und bilden dann Formen, die den epitheloiden Zellen gleichen. An manchen Stellen umgeben sie die Riesenzellen, wie Drüsenepithelzellen ein Drüsenlumen.

Die Schweißdrüsen sind im Innern mancher Zellinfiltrationsherde völlig intakt, an anderen Stellen zeigen sie ein unregelmäßiges, spaltförmiges Lumen mit Vermehrung und Vergrößerung ihrer Epithelzellen und mit verschwimmenden Zellgrenzen. Man gewinnt den Eindruck, als würden die Riesenzellen an einigen Stellen durch Konfluenz der Schweißdrüsenepithelzellen erzeugt werden.

Die im Innern der Zellstränge liegenden Gefäße zeigen meistens Wucherungsvorgänge an der Intima und Adventitia, die bei ersterer bis zum völligen Verschlusse führen, bei letzterer breite Bindegewebsringe mit spärlichen Kernen verursachen.



Die Färbung mit polychromem Methylenblau zeigt die teils homogene, teils großblasige Struktur des Riesenzellenprotoplasmas noch deutlicher und die bläschenartige Beschaffenheit in den großen einkernigen Plasmazellen. Mastzellen zeigten sich bei dieser Färbung nicht besonders reichlich, im Bindegewebe hie und da in ziemlich großen Exemplaren; klein und sehr spärlich waren sie in den Zellherden.

Nirgends fand sich die Spur einer Verkäsung. Die tieferen Lagen des subkutanen Fettgewebes waren zum Teil normal erhalten, zum anderen Teil jedoch zeigten sie Kernvermehrung und Bindegewebshyperplasie wie bei der entzündlichen Wucheratrophie des Fettgewebes.

Die elastische Faserfärbung mit Resorzin-Fuchsin ergab normale Verhältnisse im Stratum papillare und subpapillare. Im Stratum reticulare fehlten sie dort, wo Zellinfiltrate waren. Sämtliche Zellstränge und Herde in der Subkutis waren frei von Elastin, nur die größeren Gefäße zeigten in der Adventitia und Intima elastisches Gewebe. Die Bindegewebsstränge waren ebenfalls elastinfrei, nur sehr selten fand sich ein degenerierter elastischer Faserrest. Die Berlinerblaureaktion ergab ein negatives Resultat.

Die Färbung auf Tuberkelbazillen ergab ein negatives Resultat.

Es ergibt sich aus diesem histologischen Befund, daß Sklerodermie, Atrophie und irgendeine Neubildung auszuschließen sind. Die histologischen Bilder zeigen ein entzündliches Granulationsgewebe, das ungemein reichlich Riesenzellen und Plasmazellen enthält. Diese befinden sich in den verschiedensten Stadien der Entwicklung und des Zugrundegehens durch Verfettung. Andererseits zeigt das Granulationsgewebe die Neigung zur Bildung von Bindegewebssträngen, wie das subkutane Fettgewebe, das sich zum Teil als mit entzündlicher Wucheratrophie behaftet, darbietet. Dadurch erklärt sich auch das klinische Verhalten, nämlich die knollige und strangförmige Beschaffenheit der Affektion, deren Fixation an die Unterlage, die Einschnürung der Haut und die derbe fibröse Beschaffenheit. Durch die Anwesenheit von Nerven in dem straffen, narbenähnlichen Bindegewebe versteht man auch das Auftreten der Schmerzen, über die die Patientin besonders bei kühler Witterung klagte.

Sehr ähnlich waren die Befunde denen beim Boeckschen Miliarlupoid oder Sarkoid vorkommenden; doch die subkutane Lagerung der Tumoren, die Art der Riesenzellen und die starke Bindegewebsbildung, abgesehen vom klinischen Bilde, schlossen dieses Krankheitsbild aus. Echte Tuberkulose mußte abgelehnt werden wegen des Fehlens der Bazillen, des Mangels der Verkäsung und der immerhin geringen Rundzellenansammlung (Kyrle).

Es war also die Affektion nur als Fremdkörpertumorenbildung aufzufassen und als Ursache konnte man nicht nur die Injektionen als solche annehmen, die die Kranke



in die Oberarme erhalten hatte. Es mußte noch ein Moment hinzugekommen sein. Von vorneherein sprachen ja die Anamnese und die klinischen Befunde, wenn auch zwei Jahre zwischen Injektion und Auftreten der Hautveränderung vergangen waren, für einen Zusammenhang mit den Injektionen.

Ohne auf die Frage der Riesenzellenbildung hier näher eingehen zu wollen, ist heute der Standpunkt geltend, daß Riesenzellen entstehen können durch Protoplasmaverschmelzung mehrerer Zellen oder durch fortgesetzte Kernteilung bei ausbleibender Protoplasmateilung. Nach Fürst können die Riesenzellen aus Fibroblasten und Serosadeckzellen, aus Gefäßendothelien und aus Epithelien entstehen. Für unseren Fall sind besonders jene Versuche interessant, die Hecht an Kaninchen angestellt hat, um die Riesenzellenpneumonien der Kinder, die nach Masern auftreten, zu imitieren. Hecht gelang es, experimentell bei Kaninchen mit Hilfe von intratrachealen Injektionen von verdünnten Metallsalzlösungen, besonders von Silbernitrat und Kupfersulfat eine krupöse Bronchitis und einen hypertrophischen Katarrh zu erzeugen, der schließlich zur reaktiven Wucherung der an die Bronchien stoßenden Alveolarepithelien in Form von Friedländerschen Epithelwucherungen und von echten Riesenzellen führte.

Durch Injektion von Argentum nitricum in 1 bis 10 promilliger Konzentration in die Trachea kann man schon nach Hecht am zweiten Tag Fremdkörperriesenzellen beobachten, die den Riesenzellen in unserem Falle analog sind, runde oder ovale Zellen von 30 μ Durchmesser mit peripher gestellten Kernen und einem feinen Zelldetritus in Protoplasma. Man konnte also die Annahme nicht von der Hand weisen, daß sich in unserem Falle durch die Injektion des Arsen- Eisensalzes aus den Zellen, besonders aber aus den Epithelzellen der Schweißdrüsen (an vielen Stellen ist der Zusammenhang der Riesenzellenbildung mit den Schweißdrüsen evident, s. Abbildungen) durch Konfluenz benachbarter Zellgrenzen, Fremdkörperriesenzellen ausgebildet haben. Eine andere Annahme der Riesenzellbildung, durch Verpflanzung der Oberhaut durch die Injektionsnadel in die Tiefe der Kutis und Subkutis bedingt, wie zum Beispiel Böhm beobachtete. der in einem Falle der traumatischen Epithelzysten von der Oberhaut bis zur Zyste einen Strang fand, an welchem sich zahlreiche Riesenzellen um Epidermiszellen gelagert vorfanden, die als Fremdkörperriesenzellen aufzufassen waren, kommt für unseren Fall nicht in Betracht, da sich nirgends Epidermiszellen im Kutisbindegewebe und in der Subkutis als Fremdkörper nachweisen ließen.

Wir müssen also in unserem Falle annehmen, daß die subkutanen Injektionen des Arsen-Eisenpräparates über dessen



Zusammensetzung sich leider nichts eruieren ließ, in Analogie mit den Experimenten Hechts Entzündung, Exsudation und Riesenzellenbildung veranlaßten. Später bildeten sich dann die bindegewebigen Stränge und Knoten aus, die klinisch die Deformierung und Härte der Oberarmhaut verursachten. Durch Einschluß der Nerven in diese schrumpfenden Schwielen entstanden die heftigen Schmerzen, die die Kranke schließlich zum Arzte führten.

Literatur.

Wolters. Über die lokalen Veränderungen nach intramuskulären Injektionen unlöslicher Quecksilberpräparate. Archiv für Dermatologie u. Syphilidologie. 1895. Bd. XXXII. p. 119.

Wolters. Über die lokalen Veränderungen etc. nach Injektionen von Hydrargyr. salicylic. Arch. f. Derm. u. Syph. 1897. Bd. XXXIX. p. 163.

Allgeyer. Über die Veränderungen im menschlichen Muskel nach Kalomelinjektionen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1901. Bd. LV.

Jullien. Les injections de Calomel. Ann. de Derm. 1896. p. 171.

Fürst. Über die Veränderungen des Epithels durch leichte Wärme- und Kälteeinwirkung beim Menschen und Säugetier. Zieglers Beiträge. 1898. Bd. XXIV.

Hecht. Die Riesenzellenpneumonie im Kindesalter. Zieglers Beiträge. 1910. Bd. XLVIII.

Bohm. Traumatische Epithelzysten und Fremdkörperriesenzellen in der Haut. Virchows Archiv. 1896. Bd. CXLIV. Heft 2. p. 276.

Kraus. Über entzündliche Knotenbildung in der Haut mit umschriebener Atrophie des Fettgewebes. Arch. f. Dermatologie und Syph. 1903. Bd. XLVI.

Kraus. Weitere Untersuchungen über die entzündliche Atrophie des subkutanen Fettgewebes. Archiv f. Derm. u. Syph. 1904. Bd. LXXII.

Rothmann. Über Entzündung und Atrophie des subkutanen Fettgewebes. Virchows Archiv. 1894. Bd. CXXXVI.

Kyrle. Beitrag zur Histologie der Hauttuberkulose. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911. CX. Bd. 3. Heft.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII.

Fig. 1. Schwache Vergrößerung. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Zellnester und Zellstränge aus Rund-, Epitheloid- und Riesenuellen bestehend; in ihnen Schweißdrüsen eingelagert. Zellarme Bindegewebszüge. Wucheratrophie des Fettgewobes. Haut bis zur Subkutisgrenze normal.

Fig. 2. Starke Vergrößerung. Dieselbe Färbung. Zellnester von der Kutis-Subkutisgrenze. Epitheloid- und Riesenzellen, Rundzellen nur spärlich. Übergänge von Schweißdrüsenlumina in Riesenzellen. Zahlreiche Vakuolen.



Aus dem St. Ludwig-Hospital in Turin.

Hyperkeratosis punctata spinulosa et striata cuniculiformis.

Von

Privatdozent **Karl Vignolo-Lutati.**

(Hiezu Taf. XIII.)

Vortrag, gehalten vor der ital. Gesellschaft für Dermatol. u. Syphilis. Versammlung vom 18. Dez. 1912 in Rom.

Die klinischen und histologischen Untersuchungen, die ich bei der Beobachtung anstellen konnte, die ich ausführlich mitzuteilen beabsichtige, boten mir Veranlassung, eine interessante Diskussion diagnostischer Orientierung vorzunehmen, die zum Gegenstand einer besonderen Publikation zu machen ich für gut hielt.

Der von mir studierte Fall betraf ein 13jähr., noch nicht menstruiertes Mädchen. In der persönlichen Anamnese war die einzig bemerkenswerte Krankheit die Dermatose, wegen deren die Kranke meinen Rat einholte. Sie war die einzige Tochter lebender, gesunder Eltern; ihrer regelmäßig stattgehabten Geburt waren keine Aborte oder Frühgeburten vorausgegangen oder gefolgt. Die Dermatose sei schleichend aufgetreten, als die Kranke $2^1/_2$ Jahre alt war, und so viel ich habe erfahren können, scheint sie im Laufe der Zeit weder inbezug auf Sitz noch Form derartige Modifikationen erlitten zu haben, daß sie auf die Patientin oder Verwandten besonderen Eindruck hätten machen können. Da anderseits die Dermatose der Kranken nie subjektive Störungen verursacht hatte, so schrieben die Verwandten ihr keinerlei Bedeutung zu und entschlossen sich nie, ärztliche Untersuchung in Anspruch zu nehmen oder die Patientin einer Kur zu unterwerfen. Da die Kranke in der letzten Zeit in einem Erziehungsinstitute Aufnahme gefunden hatte, wurde sie aus Furcht, daß die Dermatose

Gefahr der Ansteckung darbieten könnte, in die Spitalspoliklinik gebracht.

Nach dem, was mir berichtet wurde, sind in der Familie keine Präzedentien ähnlicher Dermatosen vorgekommen. Die Kranke hatte immer, auch in der Kindheit, einen wenig floriden Allgemeinzustand. Sie hatte in der Tat eine zarte Konstitution, blasse äußere Schleimhäute, wenig gefärbte Haut. Die Knochenentwicklung war regelmäßig, man konnte keine besonderen Alterationen der inneren Organe entdecken. Nur wegen ihrer Allgemeinbedingungen hatte die Kranke in der Vergangenheit Arsenik- und Eisenkuren gemacht, aber mit geringem Erfolg. Die Dermatose war immer unverändert geblieben.

Klinische Beschreibung der Dermatose. Die Dermatose hat eine bilaterale, genau symmetrische Anordnung; kaum angedeutet an den vorderen seitlichen Regionen des Halses, an den Schultern, an der Armstreckseite tritt sie etwas mehr in Erscheinung an den Hervorragungen der Ellbogen und ist besonders ausgesprochen an der dorsalen Fläche der Hände. Die unteren Extremitäten sind nur ganz wenig befallen an den vorderen seitlichen Regionen der Oberschenkel nach den Knievorsprüngen hin. Nichts im Gesicht und am Stamm. Wo die Dermatose weniger deutlich ist, findet man kleine hornige, miliariforme Erhebungen von grauer Farbe, die bei der Palpation durch Streichen den Eindruck besonderer Rauhigkeit geben; diese miliariformen Elevationen erscheinen am Halse, an den Armen und Schenkeln meist isoliert, zuweilen zu kleinen, unregelmäßigen, nicht figurierten Gruppen vereinigt. Da man in einigen dieser Gruppen den gleichen Abstand der einzelnen Elemente bemerken konnte, darf man bei diesen den anatomischen Sitz in den Follikeln vermuten. Manche dieser Elemente haben das Aussehen kleiner abgestumpfter Kegel und scheinen fast Komedonen, andere dagegen sind akuminiert und sehen wie mehr oder weniger kurze, starre Dornen aus; in keinem Element beobachtet man spiralförmig aufgerollte Haare, und es ist nicht einmal möglich, mit der Lupe in den einzelnen Elementen die Existenz eines Haares oder Flaumhärchens zu entdecken, das sie an der Spitze durchbohrte; ihre Basis zeigt keine nachweisbaren Zeichen tiefer Infiltration, noch stützt sie sich auf eine erythematöse Oberfläche. Wenn man sie mit dem Nagel kratzt, so lösen sie sich zuweilen leicht in toto ab und treten aus einer Art trichterförmiger epidermaler Einsenkungen hervor, die als Residuen ihres Sitzes ohne Spur von Hämorrhagie verbleiben, zuweilen dagegen zerbrechen sie beim Kratzen in ihrer mehr hervorragenden Portion und ein Teil von ihnen bleibt innerhalb der Epidermis eingekeilt.

In der Ellbogengegend findet man neben hornigen Erhebungen ähnlich den oben beschriebenen, andere, die das Aussehen linearer, feiner, erhabener, grauer, 1—$1^1/_2$ *cm* langer Streifen mit gewundenem Verlauf annehmen und die fast Kunikuli scheinen. Diese Streifen sind adhärenter als die miliariformen Elevationen; wenn man sie mit dem Nagel



abzuschaben sucht, brechen sie an der Oberfläche, aber lösen sich nicht in toto ab. Die Hautoberfläche, auf der diese linearen Erhebungen sich finden, zeigt sich von normalem Verhalten ohne nachweisbare Zeichen von Infiltration oder Rötung.

An der Dorsalregion der Hände bietet die Dermatose ein charakteristischeres Bild dar; hier nimmt sie in ganz symmetrischer Weise die Oberfläche des Metakarpophalangealgelenkes ein und dehnt sich besonders nach der Dorsalregion der Phalangen und des ersten und zweiten Metakarpus hin aus; in dieser Region besteht die Dermatose sowohl aus isolierten, miliariformen, abgestumpften und dornigen Erhebungen als auch aus linearen, kunikuliformen Elevationen, die sich auch nach den Interdigitalräumen hin verbreiten; die miliariformen Elemente können sich zu Stellen von unregelmäßig rundlicher Form gruppieren, wobei sie jedoch ihre ganz deutliche Individualität bewahren, und die kunikuliformen Erhebungen können sich untereinander derart kreuzen, daß sie kleine, netzförmige Stellen mit unregelmäßigen Maschen bilden. Die Hautoberfläche, auf der diese Erhebungen existieren, sieht leicht rosafarben aus und zeigt im ganzen eine etwas härtere Konsistenz als in den normalen Zonen.

Wenn man mit dem Finger über die Oberfläche dieser Stellen hinstreicht, so kann man, abgesehen von der Feststellung der Rauhigkeit, mit ziemlicher Leichtigkeit die eine oder andere, mehr hervorragende und spitzere Erhebung abbrechen, ein Faktum, das in Anbetracht der häufigen Reibungen, denen ganz besonders die Hände ausgesetzt sind, auch eine Erklärung dafür abgibt, warum man objektiv eine Niveauunregelmäßigkeit in den Elevationen selbst findet, die zuweilen abgestumpft aussehen. Auch wenn man sie mit dem Nagel in toto abzuschaben sucht, brechen sie meist an ihrem mehr hervorragenden Teile ab, und es gelingt nur schwer einzelne miliariforme Elemente oder Stückchen kunikuliformer Erhebungen in toto zu enukleieren, wodurch man die Epidermiseinbuchtungen frei legt, die durch eine weißlichere Färbung im Gegensatz zu der mehr oder weniger dunkel grauen Farbe der Elevationen deutlich hervortreten. Diese partiellen oder totalen Enukleationen rufen nie Schmerz oder Hämorrhagie hervor. In keinem Element kann man die Existenz eines Haares konstatieren, obschon viele Elemente offenbar follikulären Sitz haben.

Die Nägel zeigen keinerlei Läsionen.

Sowohl die Erhebungen an den Händen als auch diejenigen, welche die oben beschriebenen Regionen einnehmen, sind vollständig trocken, d. h. es finden sich weder zwischen noch über ihnen vesikuläre oder pustulöse Elemente, weder Krusten noch Pigmentationen. Nur in den Gruppen, wo man ein leichtes diffuses Erythem bemerken kann, sind hier und da kaum nachweisbare Spuren von Abschuppung.

Alle mikroskopischen und kulturellen Untersuchungen für eine Hypothese parasitärer Natur sind vollkommen negativ ausgefallen.



Histopathologischer Befund. Ich habe bei meiner Kranken eine Biopsie vornehmen können, indem ich von der Dorsalfläche der rechten Hand ein Hautstück exzidierte, in dem sich einige miliariforme und zwei lineare kunikuliforme Erhebungen fanden. Aus der gesamten histologischen Untersuchung habe ich die folgenden Befunde gesammelt:

Sowohl an den Stellen, die den miliariformen, akuminierten oder abgestumpften Elevationen entsprachen, als auch an den linearen Erhebungen korrespondierenden Stellen konnte man schon bei schwacher Vergrößerung das sehr deutlich ausgesprochene Vorwiegen der epidermalen Läsionen im Vergleich zu denen des Dermas bemerken, die auf die papilläre Portion beschränkt sind.

Die histologische Untersuchung demonstrierte außerdem, daß die Epidermisoberfläche der ganzen Stelle sinuös aussah und mit einer diffusen Hyperkeratose bedeckt war, die besondere Intensität an bestimmten Punkten annahm, nämlich entweder an den Follikeltrichtern (follikuläre Erhebungen) oder an Epidermiszonen, die ganz unabhängig von den Follikeln waren (extrafollikuläre Erhebungen). Diese extrafollikulären Elevationen ihrerseits standen in Beziehung entweder zu Schweißdrüsenmündungen (Porenerhebungen) oder zu einer einfachen Sinuosität der freien Epidermis (Epidermiselevationen im eigentlichen Sinne). Von diesen letzteren konnte man bei der Beobachtung in Serienschnitten feststellen, daß sie zum Teil zirkumskript an isolierten Stellen vorkamen wie die Erhebungen der Follikel und Poren, zum Teil dagegen sich wiederholt in zahlreichen Schnitten in die Länge zogen und den linearen kunikuliformen Elevationen entsprachen.

a) Follikuläre Erhebungen. Die Follikelmündungen sehen mehr oder weniger trichterförmig erweitert aus; diese trichterförmige Dilatation erreicht jedoch nie eine Tiefe, die größer wäre als das obere Drittel des ganzen Follikelsackes. Nach den Rändern dieser Follikelmündungen beginnt die Hyperkeratose der Epidermisoberfläche deutlicher hervorzutreten; die verdickten Hornschichten der freien Epidermisoberfläche steigen längs der Wandungen des Follikeltrichters hinab und am Grunde dieses Trichters angekommen, machen sie eine winklige Biegung nach der Achse des Follikelsackes, indem sie sich zu vielfachen Schichten die Achse entlang wie die Fasern einer Feder anordnen; die winklige Abbiegung der vielfachen Schichtungen wird um so akuter, je oberflächlicher diese sind und je mehr sie dazu neigen, aus der Follikelmündung herauszutreten. Demnach erscheint der aus der Follikelöffnung hervortretende Hornteil mehr oder weniger zugespitzt nach Art eines Dornes, und bei einem gewissen Grade des Hervortretens verlieren die oberflächlicheren Schichten der dornigen Elevation ihre Kontinuität mit

der Hornschicht der Ränder der Follikelöffnung; zuweilen erscheint die dornförmige hyperkeratotische Erhebung in ihrem mehr hervortretenden Spitzenanteil abgebrochen. Nur in einigen Follikelsäcken habe ich im Grunde der hyperkeratotischen Masse ein Haarfragment gefunden, aber in keinem der untersuchten Follikel war es mir möglich, ein Haar längs der Achse der Hornelevation zu entdecken, was vermuten läßt, daß, wenn das Haar die winklige Abbiegung der Hornschichtungen längs der Achse des Follikelsackes bedingt, es jedoch nicht durch die Hornmassen selbst hindurchgeht. Diese Hornschichtungen sind kompakt und zeigen keine Differenz in der Farbreaktion, man bemerkt zwischen ihnen keine Kernresiduen, es sind, mit anderen Worten, keine Zeichen da, die auf eine unvollkommene Verhornung, auf eine Parakeratose hindeuteten.

Das Stratum granulosum, das in der ganzen hyperkeratotischen Epidermiszone gut entwickelt und reich an Keratohyalin ist, das seinerseits zu einem gewissen Grade von Akanthose der Malpighischen Schicht in Beziehung steht, sieht jedoch an den Stellen, wo die Hyperkeratose wegen ihrer größeren Intensität eine stärkere Kompression auf die tieferliegenden Epidermisschichten ausgeübt hat, reduziert aus oder ist verschwunden, und auch die Malpighische Schicht erscheint verdünnt.

In der perifollikulären Zone des Dermas fehlen die Talgdrüsen, die offenbar der Atrophie anheimgefallen sind; atrophisch seinerseits und mehr oder weniger verkürzt sieht der Follikelsack aus, an dessen Basis zuweilen ein Rudiment von Haarbalgmuskel existiert. Die Gefäße, die diese follikuläre hyperkeratotische Zone umgeben, sehen dilatiert aus, und man sieht außerdem um sie herum einen leichten Grad von Infiltration, die auf Proliferation fixer Bindegewebszellen zurückzuführen ist.

b) Erhebungen der Poren. Was die Schweißdrüsenmündungen betrifft, so beobachtet man den bei den follikulären Erhebungen besprochenen analoge Erscheinungen. Die Hornelevationen, die zuweilen dornartigen Charakter annehmen, sind bedingt durch eine Hyperkeratose, die deutlicher in Korrespondenz der Ränder des Drüsenporus hervortritt. Die peritubulöse Dermazone zeigt Merkmale, die denen der perifollikulären Zone ähnlich sind. In den übrig gebliebenen Glomerulusschlingen finden sich zystische Dilatationen.

c) Epidermiselevationen im eigentlichen Sinne. Die Histogenese erscheint gleich sowohl bei den kleinen hyperkeratotischen, akuminierten, dornförmigen, d. h. auf isolierte Punkte umschriebenen als auch bei den hyperkeratotischen linearen kunikuliformen Erhebungen; bei den ersteren ist die Orientierungsbasis der hyperkeratotischen Schichten eine ausgehöhlte oder erhabene Epidermiskrümmung, die sich auf besondere Art in mehr oder weniger hervortretendem Winkel abgebogen hat, bei letzteren erstreckt sich die Krümmung, anstatt zirkumskript an einem Punkte zu sein, in gewundenem Verlaufe längs einer mehr oder weniger kurzen Linie, wie man bei der Untersuchung von Präparaten in Serien konstatieren kann. Demnach ist es an gewissen Stellen möglich, die mehr oder weniger ausgesprochene Erhebung eines Teiles der Mal-



pighischen Schicht zu sehen. Zuweilen jedoch hat die Basis der akuminierten oder linearen Elevationen nicht in einer einzigen Biegung ihren Ursprung, sondern in der Konfluenz von zwei oder drei benachbarten Epidermisfalten, und in diesen Fällen erscheint die Hyperkeratose besonders deutlich ausgesprochen in der Vertiefung zwischen den Falten; diese Hornerhebungen mit etwas breiterer Basis sind diejenigen, welche klinisch der Enukleation mit dem Nagel die größte Schwierigkeit darbieten. Im Grunde der Vertiefungen zwischen den hervortretenden Epidermisfalten führt der Druck der hyperkeratotischen Masse zu einer gewissen Verdünnung der Malpighischen Schicht, die anderseits Akanthose und verlängerte, hyperplastische Zapfen in Korrespondenz der hervortretenden Epidermisfalten zeigt; an der Spitze dieser ist auch das Stratum granulosum besonders ausgesprochen und reich an Keratohyalin. Man findet keine Spur von Kernen zwischen den verdickten Hornschichten. Einige hyperkeratotische akuminierte Erhebungen sind in ihrem mehr hervorragenden Teile zersplittert, und zuweilen ist der Spitzenanteil abgefallen und die Elevation sieht abgestumpft, trapezoidförmig aus. Auch hier, wie bei den follikulären Erhebungen, wird bei einem gewissen Grade des Hervortretens die Kontinuität der oberflächlicheren Hornschichtungen nach der Epidermisoberfläche hin, die den basalen Rand des hervortretenden Hornteiles bildet, abgebrochen.

Der unterhalb dieser hyperkeratotischen Elevationen liegende Papillarkörper zeigt sich weder einförmig noch intensiv alteriert; die Papillen sind mehr oder weniger verlängert und haben zuweilen eine dendritische Figuration dort, wo sie den hervortretenden Epidermisfalten entsprechen, während sie mehr oder weniger reduziert oder auch abgeflacht sind in Korrespondenz der Vertiefungen, wo auch die Malpighische Schicht verdünnt ist. An der Basis dieser Hornelevationen zeigt sich das oberflächliche Gefäßnetz mehr oder weniger kongestioniert, und auch hier findet sich ein leichter Grad von Infiltration, der durch Proliferation der fixen Bindegewebszellen bedingt ist; es handelt sich um junge Elemente, deren Aktivität durch eine basophile, ziemlich ausgesprochene Chromophilie sich verrät. Das elastische Gewebe zeigt keine quantitativen, sondern nur einige leichte, kaum nachweisbare qualitative Alterationen.

Die beschriebenen anatomischen und klinischen Tatsachen demonstrieren, daß wir eine Dermatose vor uns haben, die zur Gruppe der wirklichen Keratosen gehört; das Mißverhältnis in der Intensität zwischen den Erscheinungen in der Epidermis und im Derma müßte in der Tat demonstrieren, daß die Reaktionsphänomene im Derma sich sekundär entwickelten gegenüber dem durch die hyperkeratotischen Produktionen ausgeübten Reiz; in der Tat wird die in den Zonen zwischen den Hornelevationen verbreitete Hyperkeratose durch kein nachweisbares Phänomen im Derma gestützt.



Diese Dermatose ist charakterisiert durch wesentlich hornige, punktförmige, stachelige oder lineare kunikuliforme Erhebungen, die ihren Sitz haben entweder an Punkten, die Follikelmündungen oder Poren von Schweißdrüsen entsprechen, oder an Punkten und Linien, die unabhängig von der freien Epidermis sind.

Diagnostische Betrachtungen. Es scheint nicht leicht, auf Grund der klinischen und anatomischen Ergebnisse eine exakte nosologische Bezeichnung meiner Beobachtung zu formulieren.

Die erste Dermatose, nach der eine diagnostische Orientierung am wahrscheinlichsten sein könnte, ist die Keratosis spinulosa. Die Keratosis spinulosa ist in der Tat eine Dermatose mit chronischem Verlauf, die sich fast ausschließlich in der späteren Kindheit und im Jünglingsalter entwickelt und die im wesentlichen charakterisiert ist durch die Anwesenheit von dornigen Hornerhebungen, die in der weißen Varietät keine klinisch nachweisbaren Zeichen eines entzündlichen Prozesses darbieten und die die Tendenz haben, sich zu Stellen verschiedener Form und Größe zu gruppieren; diese Dermatose geht nicht mit subjektiven Störungen einher, hat bilaterale symmetrische Verteilung, lokalisiert sich mit Vorliebe an einigen besonderen Stellen, wie an den hinteren und vorderen seitlichen Halsregionen, an den Schultern, den Streckseiten der Vorder- und Oberarme mit Vorwiegen um die Ellbogen herum, am Rücken, an den vorderen und lateralen Regionen des Abdomens, den Sakral-, Lumbal-, Inguinal- und Glutäalregionen, den äußeren Oberschenkelseiten, an den Knievorsprüngen und Kniekehlen, den vorderen äußeren Regionen des Unterschenkels; seltener befällt sie die Dorsalregionen der Hände und Füße, das Gesicht an den Wangen, am Kinn, an der Stirn.

In meinem Falle handelte es sich auch um eine Dermatose, die ein Mädchen von 13 Jahren betraf und die schleichend vor einer Reihe von Jahren ohne subjektive Störungen aufgetreten war; sie war kaum angedeutet an den vorderen seitlichen Halsregionen, an den Schultern, den Streckseiten der Arme, etwas mehr ausgesprochen an den Ellbogenvorsprüngen, besonders deutlich an der Dorsalfläche der Hände. Sie hatte eine bilaterale, genau symmetrische Anordnung. Nichts am Stamm und im Gesicht. Die unteren Extremitäten zeigten wenige Effloreszenzen an den vorderen seitlichen Regionen der Oberschenkel nach den Knievorsprüngen hin.

Aus dem Vergleich der beiden Anordnungsbilder der Keratosis spinulosa und meines Falles geht übrigens die Tatsache hervor, daß in meinem Falle die Dermatose den Charakter besonderer Intensität an einer Stelle hatte, die relativ selten bei der Keratosis spinulosa ist. Wenn man nun in meinem



Falle noch an den wichtigen Umstand des besonderen linearen kunikuliformen Aussehens denkt, das die Hornerhebungen vorzugsweise an der Dorsalregion der Hände annehmen, und wenn man sich vergegenwärtigt, daß diese Tatsache in keinem der bisher in der Literatur gesammelten Fälle beschrieben worden ist, so ist es evident, daß mein Fall, wenn er sich auch wegen des Charakters einiger klinischer Ausdrucksformen dem Bilde der Keratosis spinulosa nähert, so doch nicht dieses Bild kopiert, sondern sich davon durch Merkmale unterscheidet, die auch eine differentielle Bedeutung haben könnten.

In histopathologischer Beziehung habe ich in meinem Falle die Existenz einer diffusen Hyperkeratose demonstrieren können und zwar vorwiegend und zuweilen mit spinosiformen Charakteren sowohl an follikulären Stellen als auch an extrafollikulären, nämlich solchen, die entweder Schweißdrüsenporen entsprachen oder Epidermiskrümmungen, die vollständig unabhängig von Drüsen- oder Follikelmündungen waren. Und auch bei der Keratosis spinulosa habe ich eine diffuse Hyperkeratosis deutlich nachweisen können (Beitrag zum Studium der Keratosis spinulosa. Monatshefte für prakt. Dermatologie, Bd. LII, 1911) mit spinosiformem Charakter an follikulären und extrafollikulären Stellen, und dieser Befund wurde dann noch von Beck in einer jüngst erschienenen Studie bestätigt. (Über Keratosis spinulosa. Dermat. Wochenschr., Band LV, 1912.) Beck schreibt in der Tat: „Das Wesentliche des pathologischen Prozesses ist also eine Hyperkeratose, welche zwar hauptsächlich follikulär und tubulär resp. peritubulär auftritt, sich jedoch nicht ausschließlich auf die intraepidermalen, teilweise auch tieferen Teile der Anhangsorgane der Haut beschränkt, sondern sich auch unabhängig von diesen, an verschiedenen Punkten der oberflächlichen Hornschicht entwickeln und zu Hornstachelbildung führen kann.“

Während jedoch die Autoren darin übereinkommen, der Keratosis spinulosa die morphologische Bedeutung einer Dermatitis papulosa zu geben, eine Bedeutung, die sich auf ein histologisches Bild stützt, das in der Existenz einer entzündlichen (in den verschiedenen Fällen mehr oder weniger ausgesprochenen) Infiltration der oberflächlichen, die Basis der Hornstacheln umgebenden Dermaschichten zum Ausdruck kommt, bestand jedoch in meinem, oben berichteten Falle der leichte, in der dermalen Basis der Hornerhebungen nachweisbare Grad von spärlicher Infiltration aus Elementen mit ausgesprochener basophiler Chromophilie und mußte als eine Proliferation fixer Bindegewebszellen gedeutet werden, die sekundär durch den von den hyperkeratotischen Produktionen ausgeübten Reiz zustande gekommen war.



Man konnte anderseits in meinem Falle deshalb nicht an eine gewöhnliche Keratosis pilaris denken, weil es, abgesehen von den objektiven Charakteren der Dermatose in der Handgegend, nicht gelang, an den Elektionsstellen der Keratosis pilaris irgend ein typisches Element mit spiralförmig aufgerolltem Haar zu entdecken.

Wenn man immerhin als Ausgangspunkt den spinulösen Charakter einiger Effloreszenzen nimmt, die sich an der Bildung des klinischen Bildes meiner Beobachtung beteiligen, so findet man in der Literatur einige gut definierte dermatologische Affektionen (Pityriasis rubra pilaris, Lichen scrophulosorum, Lichen Wilson etc.), in deren Symptomatologie man das Phänomen des Spinulosismus beobachten kann, der jedoch eine sekundäre Episode darstellt.

Aber in meinem Falle sprach gegen die diagnostische Hypothese eines durch Spinulosismus komplizierten Lichen scrophulosorum, außer dem Fehlen morphologischer oder histologischer Daten, auch die Abwesenheit tuberkulöser aktiver oder vorausgegangener Erkrankungen der Drüsen, Knochen, Haut oder Lungen. Und so genügten ebenfalls, wenn man auch der negativen Anamnese und dem Fehlen der spezifischen Seroreaktion keine Bedeutung beilegen wollte, uns von dem Gedanken an ein lichenoides Syphiloderm abzulenken, die lange Dauer der Krankheit und die Betrachtung, daß in den Fällen, in denen es vorkommt, daß ein solches Syphiloderm mit Erscheinungen von Spinulosismus einhergeht, die Dermatose doch vorwiegend und in typischer Weise ihre morphologischen, klinischen Charaktere bewahrt.

Wenn man anderseits auch nur die objektiven, völlig nicht entzündlichen, bei den hyperkeratotischen Elevationen meiner Beobachtung beschriebenen Charaktere in Betracht zog, so schien es absolut unangebracht, eine diagnostische Diskussion nach der Pityriasis rubra pilaris hin zu orientieren, bei der auch bei der eventuellen Vergesellschaftung mit einem partiellen Spinulosismus, immer als prädominierender Charakter eine rote Färbung in der Symptomatologie der Dermatose bewahrt bleibt.

Auch der Lichen Wilson kann zuweilen mit einer Hyperkeratosis spinulosa zum Ausdruck kommen, aber während in meinem Falle die Hyperkeratose weder auf einer anatomisch noch morphologisch papulösen Basis auftrat, entdeckt man dagegen beim Lichen immer, auch wenn der Spinulosismus hinzutritt, als morphologischen Exponent die Papel. In bezug auf den Lichen halte ich es jedoch für angebracht, auf eine kürzlich im Archiv für Dermatologie (Band CVI) veröffentlichte Arbeit von Karl Bruck hinzuweisen, der bei der Mitteilung eines



von ihm beobachteten Falles von Lichen atypicus verrucosus die Aufmerksamkeit auf einen von Hebra im internationalen Atlas der Hautkrankheiten unter dem Namen Hyperkeratosis follicularis punctata et striata beschriebenen Fall lenkt, einen Fall, mit dem Neisser auch eine eigene, auf dem VI. Kongreß der deutschen dermatol. Gesellsch. mitgeteilte Beobachtung verglichen hatte. Ich will kurz über die beiden Fälle von Hebra und Neisser berichten.

Fall Hebras. Es handelte sich um eine schwangere, 24jähr. Frau, bei der sich seit etwa zwei Jahren eine Dermatose entwickelt hatte, die vom Halse nach den Schultern und besonders nach den Streckseiten der oberen Extremitäten hin sich ausdehnend aus isolierten oder konfluierenden Effloreszenzen gebildet war, die aus erhabenen Massen hyperkeratotischer Epidermis bestanden („diese graugrünen Elevationen bestehen aus aufgehäuften und verhornten Epidermismassen"), so daß man sie zum größten Teile abschaben konnte, ohne den Papillarkörper zu verletzen. Diese hyperkeratotischen Erhebungen waren entweder isoliert in Form graugrüner, linsenförmiger, leicht unblutig ablösbarer Anhäufungen, die sich in trichterförmige Einbuchtungen der Epidermis hinein erstreckten, in deren Grunde sich zuweilen ein spiralförmig aufgerolltes Haar befand (Hyperkeratosis follicularis punctata), oder sie waren konfluierend, besonders an den Ellbogen, wo sie das Aussehen von bis zu 1 *cm* breiten und mehrere *cm* langen Streifen annahmen (Hyperkeratosis striata). Die größeren Hornmassen, die sich mit zahlreichen Fortsätzen auf Erhebungen und Vertiefungen des Dermas stützten, ließen sich mit größerer Schwierigkeit unter Hämorrhagie ablösen, und um sie herum erschien die Haut leicht gerötet und mäßig infiltriert. Zahlreiche follikuläre Hornelevationen mit entzündlichem Hof fanden sich am Abdomen und in der Kreuzbeingegend.

Von den unteren Extremitäten waren nur die Kniekehlen befallen, wo Effloreszenzen bestanden, die denen der Ellbogengegend ähnlich waren. An der Nase und Oberlippe fanden sich ebenfalls zum Teil isolierte, zum Teil konfluierende Hornanhäufungen. Die Lidränder waren gerötet und mit Krüstchen bedeckt, es war auch eine leichte Konjunktivitis vorhanden. Nichts an der behaarten Kopfhaut. Die nicht pruriginöse Dermatose hatte temporäre, entweder spontan oder durch auf die kranken Stellen gerichtete Therapie bedingte Remissionen gezeigt. Der Fall entzog sich jedoch der weiteren Beobachtung Hebras, der keine histologische Untersuchung ausführen konnte.

Fall Neissers. Es handelte sich um eine schwangere Frau, die mit einer Dermatose behaftet war, die vor zehn Jahren zuerst an den Händen und Füßen begonnen hatte und die Remissionsperioden und Momente größerer Intensität während der Schwangerschaften gehabt zu haben scheint. Als die Dermatose von Neisser beobachtet wurde, zeigte sie sich am Stamm (Rücken und Seitenregionen) und an den Extremitäten verteilt; an den Oberextremitäten waren besonders die Streckseiten der Ellbogengegend und die Dorsalregion der Hände befallen; an den

unteren Extremitäten waren die Effloreszenzen zahlreicher an der Streckseite der Knie, aber sie existierten auch an den Kniekehlen und Oberschenkeln; besonders an diesen beiden letzten Stellen nahmen die Effloreszenzen eine streifenförmige Disposition an (Hyperkeratosis striata) Die isolierten Effloreszenzen hatten das Aussehen kleiner trockener, miliariformer oder lentikulärer Erhebungen von graugelber Farbe, die gut umschrieben waren nach der gesunden Haut hin; sie waren hart, machten aber doch nicht den Eindruck, als ob sie einem entzündlichen Infiltrat entsprächen; an der Spitze der kleinen Effloreszenzen bemerkte man einen harten graugrünen Hornpfropf, und wenn man diesen mit einiger Schwierigkeit entfernte, blieb eine kleine kraterförmige Einbuchtung zurück. Die Effloreszenzen mußten im allgemeinen einen follikulären Sitz haben (Hyperkeratosis follicularis), man konnte jedoch nie weder im Zentrum des Hornpfropfes noch in der entsprechenden kraterförmigen Einbuchtung ein Haar ausfindig machen. Die Dermatose, die mit Jucken einherging, hatte temporäre Remissionen gezeigt und zwar entweder spontan oder infolge einer auf die Läsionen gerichteten äußeren Therapie.

Die histologische Untersuchung einer kleinen hyperkeratotischen Effloreszenz demonstrierte im wesentlichen den follikulären Sitz der Hyperkeratose mit Haarresiduen unter dem hyperkeratotischen Pfropf; die Malpighischen Zapfen waren verlängert und verschmälert. Die Hyperkeratose war jedoch nicht nur follikulär, sondern auch extrafollikulär. („Neben der follikulären Hyperkeratose fand sich auch eine vom Follikel unabhängige im Reteepithel.") Im perifollikulären Derma war eine nicht sehr ausgesprochene entzündliche Infiltration.

Die klinische Beschreibung des Hebraschen und die klinische und histologische Beschreibung des Neisserschen Falles zeigten offenbar ähnliche Charaktere (Verlauf, Sitz, kurze. spontane oder infolge Therapie auftretende Remissionen); die einzige hervorspringende Differenz zwischen den beiden Fällen bestand im Fehlen (Hebra) und im Vorhandensein (Neisser) des Pruritus. In beiden Fällen jedoch hätten der Charakter des follikulären Sitzes (der klinisch im Hebraschen, histologisch im Neisserschen Falle hervortrat) und die streifenförmige Anordnung in einigen Regionen die von Hebra vorgeschlagene Benennung Hyperkeratosis punctata follicularis et striati gerechtfertigt.

Indem Neisser jedoch die Diagnose seines Falles diskutierte, zeigte er sich eher dazu disponiert, ihn als einen Lichen atypicus anzusehen.

Nachdem Karl Bruck, Schüler Neissers, in seiner jüngst erschienenen Arbeit die beiden Beobachtungen Hebras und Neissers einer kritischen Prüfung unterzogen hat, stellt er ganz besonders einen Vergleich des Neisserschen Falles mit einem von ihm selbst studierten Falle von Lichen ruber verrucosus an; in diesem Falle Brucks hatten die vorwiegend follikulären Effloreszenzen einen ausgesprochen hyperkeratotischen Charakter, und einige zeigten auch eine streifenförmige Anordnung. In bezug auf die Beobachtung Hebras dagegen ist Bruck der Meinung, daß eine nosologische Klassifikation derselben nicht möglich sei, da es sich um einen Fall handelte, der in seinem Verlaufe nicht genügend verfolgt und durch keine histologische Untersuchung gestützt war.

Es mußte deshalb diese Beobachtung Hebras in der Literatur unter der Bezeichnung Hyperkeratosis follicularis punctata et striata isoliert bleiben.

In Ermangelung einer diagnostischen Orientierung meines Falles nach den oben diskutierten Dermatosen hin und trotz des unbestimmten nosologischen Bildes der von Hebra beschriebenen Dermatose konnte ich doch immerhin mit dieser meinen Fall vergleichen und zwar auf der Basis nicht einer Ähnlichkeit, sondern einiger Analogien, die hauptsächlich die durch die von Hebra gebrauchte Bezeichnung Hyperkeratosis punctata et striata zur Evidenz gebrachten Charaktere betrafen.

Im Hebraschen Falle nahm die Dermatose ähnliche Regionen ein, wie in dem Falle meiner Kranken; die Hornelevationen waren punkt- und streifenförmig; aber während in dem Hebraschen Falle die Dermatose eine 24jähr. Frau betraf und erst seit zwei Jahren dauerte, die punktförmigen Hornerhebungen scheinbar ausschließlich follikulären Sitz hatten wegen der Feststellung des Vorhandenseins von spiralförmig aufgerollten Haaren in ihnen und sich nicht spinulös zeigten, die hyperkeratotischen Streifen bis zu 1 *cm* breit und mehrere *cm* lang und durch Konfluenz punktförmiger Erhebungen bedingt waren, betraf dagegen in meinem Falle die Dermatose ein 13jähr. Mädchen, war aufgetreten, als die Kranke erst $2^1/_2$ Jahre alt war, indem sie von der Zeit an dieselben ob-

jektiven Charaktere ohne nachweisbare Modifikation bewahrte (durch keratolytische Kuren habe ich nur temporäre Modifikationen erzielt) und zwar vorwiegend an der Dorsalregion der Hände; die punktförmigen, follikulären und extrafollikulären Stellen entsprechenden Hornelevationen gingen mit Spinulosismus einher; die streifenförmigen, Vorsprüngen der freien Epidermis entsprechenden Erhebungen waren kurze, dünne, gewundene, ununterbrochene und fast den Kunikuli ähnliche Linien.

Angesichts dieser Betrachtung glaubte ich, daß mein Fall, auch wegen des frühzeitigen Auftretens der Dermatose und wegen ihrer klinischen und histologischen Charaktere, die nicht für eine ursprünglich entzündliche Form sprachen, sondern eher für eine primäre Keratosis im wahren Sinne des Wortes, nach der Hypothese einer besonderen Form zirkumskripter Ichthyosis hin orientiert werden oder besser noch in den weiteren Begriff des Naevus eintreten und als eine jener Formen von angeborener Hyperkeratose gedeutet werden könnte, die in der Literatur Erwähnung finden, und bei denen auch auf die symmetrische Anordnung der Läsionen und das Vorwiegen der hyperkeratotischen Alterationen selbst in Korrespondenz der Schweißdrüsenporen ausdrücklich aufmerksam gemacht worden ist. Zu diesen Formen gehört die von Besnier beschriebene „Hyperkeratose congenitale disseminée porokeratosique".

In meinem Falle zeigten sich die hyperkeratotischen Läsionen besonders akzentuiert an den Follikelmündungen oder Schweißdrüsenporen entsprechenden Stellen oder an unabhängigen Punkten oder Streifen der freien Epidermis.

Die zirkumskripten Stellen entsprechenden hyperkeratotischen Läsionen (Hyperkeratosis punctata) hatten spinosiformen Charakter, die streifenförmigen hyperkeratotischen Läsionen (Hyperkeratosis striata) hatten das Aussehen dünner, gewundener kunikuliformer Linien. So wurde ich, ohne mich über den anatomischen follikulären oder extrafollikulären Sitz dieser hyperkeratotischen Punkte oder Streifen auszusprechen, auf Grund der angestellten Betrachtungen dazu geführt, meinen Fall der Gruppe der kongenitalen Hyperkeratosen unter der



besonderen Bezeichnung „Hyperkeratosis punctata spinulosa et striata cuniculiformis" zuzurechnen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

Fig. 1. Photographie der Dermatose. Punkt- und kunikuliforme hyperkeratotische Erhebungen.

Fig. 2. Mikrophotographie des Schnittes einer kunikuliformen Elevation.

Fig. 3 und 5. Extrafollikuläre spinulöse Erhebung.

Fig. 4. Extrafollikuläre komediforme Erhebung.

Fig. 6. Extrafollikuläre, spinulöse, in ihrer hervorragenden Spitzenportion abgebrochene Erhebung.

(Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. J. Ullmann, Rom.)

Universitätsklinik für Hautkrankheiten und Syphilis in Neapel.
(Direktor: Sen. Prof. T. de Amicis.)

Ein Fall von Erythema exsudativum multiforme haemorrhagicum mit Exitus letalis.

Von

Dr. **Arturo de Amicis,**
Assistenten der Klinik.

Ich halte es nicht für unangebracht, die folgende Beobachtung mitzuteilen und zwar hauptsächlich wegen des Ausganges der Erkrankung, wie er selten bei einer Form von multiformem exsudativem Erythem angetroffen wird.

Krankengeschichte.

C. S. aus Mugnano d'Ischia, 25 Jahre alt, von Beruf Kutscher, wird am 26./I. 1909 in die Klinik aufgenommen.

Anamnese. Nichts von Bedeutung findet man in der familiären Anamnese; die Eltern leben und sind gesund, wie auch 4 Brüder und 4 Schwestern des Kranken; weitere 4 Geschwister starben in verschiedenem Lebensalter und zwar drei an Erkrankungen, die Pat. nicht angeben kann und ein Bruder mit 27 Jahren an Pottscher Krankheit. In der ersten Kindheit und im jugendlichen Alter hatte er, abgesehen von vorübergehenden Störungen und den gewöhnlichen exanthematösen Kinderkrankheiten, immer gute Gesundheit. Abusus vini. Wegen seines Berufes war er viel der Kälte, Feuchtigkeit und Regen ausgesetzt.

Als 21jähriger junger Mann akquirierte er Gonorrhoe und kurz danach Ulcera mollia, die ohne Komplikationen verliefen und nach einiger Zeit unter geeigneter Behandlung zur Heilung kamen. Mit 23 Jahren bekam er eine neue Gonorrhoe, dieses Mal kompliziert mit doppelseitiger Epididymitis. Im November 1907 zeigten sich drei Läsionen am Präputium, die etwa 20 Tage nach dem letzten Koitus aufgetreten waren; bald folgten multiple Drüsenschwellungen, bedeutender körperlicher Verfall, periartikuläre und sternale Schmerzen, Kopfweh, das abends stärker wurde. Diese Erscheinungen (die Präputialläsionen einbegriffen, die mit

Kalomelpulver behandelt wurden) verschwanden bald nach einer Hg-Kur (Injektionen von Sublimat), die wegen des Wiederauftretens neuer schmerzhafter Anfälle mehrmals mit gutem Resultat wiederholt wurde. Er hatte nie Eruptionen an der Haut und den äußeren Schleimhäuten; er hat auch nie an anderen Störungen gelitten, die zu der konstitutionellen Infektionskrankheit in Beziehung hätten stehen können. Vom November 1907 bis Dezember 1908 hat er im ganzen etwa 90 Sublimatinjektionen bekommen.

In der Nacht vom 15. Januar war der Kranke lange Zeit der Kälte und dem Regen exponiert; am folgenden Tage wurde er von intensiven Schmerzen an den Gelenken befallen, an denen man eine weiche, sehr schmerzhafte Schwellung bemerkte, und er beobachtete auch eine starke Schwellung der Gesichtshaut, so daß es ihm unmöglich war, die Augen zu öffnen. Gleichzeitig hatte er sehr hohes Fieber und sehr heftige Schmerzen im Halse, die ihm das Schlucken sehr erschwerten, außerdem gab er sanguinolentes Sputum von sich. Er konstatierte ferner auf der Hautoberfläche das Auftreten roter makulöser Stellen, die nach kurzer Zeit, besonders im Gesicht und an den oberen Extremitäten konfluierten und sich an der Basis infiltrierten, indem sie über das Niveau der normalen Haut hervorragten. Einige Tage vor seiner Aufnahme in die Klinik, als die Hautläsion sich schon entwickelt hatte, wurde ihm eine Injektion von Kalomel gemacht.

Status praesens. Es handelt sich um ein kräftiges Individuum in gutem Ernährungszustande, von guter und regelmäßiger Knochenbildung. In dem Augenblicke jedoch, in dem er in die Klinik eintritt, findet man eine bedeutende Prostration seiner Kräfte, einen wahren typhösen Status, weshalb es dem Kranken fast unmöglich wird, das Bett zu verlassen und die geringste Anstrengung zu machen. Außerdem zeigt er große Unruhe und klagt fortwährend, was in sonderbarem Kontrast zu seinen Allgemeinbedingungen und der nicht hohen Temperatur (37·3) steht. In bezug auf die syphilitische Infektion bietet sich nichts bemerkenswertes dar, abgesehen von dem vollkommenen Bilde der multiplen Drüsenschwellung (Inguinal-, Zervikal-, Epitrochleardrüsen).

Hautoberfläche. Auf der ganzen Hautdecke, besonders an den oberen Extremitäten und im Gesicht findet man zahlreiche papulöse, zum größten Teil gut umschriebene Erhebungen von lebhaft rotem Kolorit, von der Konsistenz eines kompakt ödematösen Gewebes, bald isoliert von lentikulärer Form und der Dimension etwa eines Centimestückes, bald untereinander konfluierend, so daß sie größere Dimensionen annehmen und gewundene und polyzyklische Konturen haben. Diese makulo-papulösen Stellen verschwinden nicht unter dem Fingerdruck und sind deutlich blutunterlaufen. Am rechten Stirnhöcker und im linken Epigastrium findet man rote Stellen mit ödematöser Infiltration des subkutanen Gewebes, wenig scharf abgegrenzt, von pastöser Konsistenz, spontan und noch mehr auf Fingerdruck sehr schmerzhaft. Gleiche ödematöse Infiltrationen, aber in mäßigerer Proportion, beobachtet man in der Nachbar-



schaft der Gelenke, besonders derjenigen der oberen Extremitäten und an den Handrücken.

Schleimhaut des Mundes und Pharynx. Die Lippen und die Mundschleimhaut sind nicht von der Eruption verschont. Sie zeigen sich geschwollen und zyanotisch mit hämorrhagischen Flecken und Erosionen an einzelnen Stellen. Die Zunge ist geschwollen, die Salivation sehr reichlich. Starker Foetor ex ore. Am Isthmus des Schlundes, besonders in Korrespondenz des Zäpfchens und des vorderen linken Gaumenbogens sieht man außer einer bedeutenden Hyperämie und Schwellung der Schleimhaut eine ausgedehnte Läsion nekrotischen Charakters, die mit einem krupösen Exsudat bedeckt ist und die sich nach oben bis zum Gaumensegel hin ausdehnt und bei der Inspektion eine schmutziggraue Farbe darbietet. Diese Läsionen verursachen dem Kranken krampfhaften Husten mit konsekutiver Expektoration eines eiterförmigen, blutig gestreiften Sekretes, erhebliche Dysphagie, Erbrechen, sehr intensiven Schmerz auch beim Schlucken von ein wenig Flüssigkeit. Auch die Stimme hat eine evidente Veränderung erfahren, da sie einen sehr ausgesprochenen nasalen Ton angenommen hat.

Das Resultat der Untersuchung des Respirationsapparates und der inneren Organe ist negativ.

Die Urinanalyse am 30. hatte folgendes Ergebnis: rot-gelbe Farbe, stark saure Reaktion, spezifisches Gewicht 1028 bei Temperatur von 15°, reichliches Sediment von harnsauren Salzen mit Uroerythrin, Albumen $^{1}/_{5}$ *g* auf 1000, Zucker normal, kein Hämoglobin, Harnstoff 14 *g* auf 1000, reichlich Indikan, Uroerythrin gut nachweisbar, Gallenpigment und Urobilin fehlen, Azeton in Spuren, Kochsalz 10 *g* auf 1000. Im Sediment nichts von Bedeutung.

Klinisches Diarium. 26./I. Aufnahme in die Klinik in schwerem Zustande. Der Kranke bekommt flüssige Diät. Man verordnet ihm Chinin und Injektionen von Ergotin Yvon. Für den Hals Einblasungen leichter Karbollösungen. Temperatur morgens 37·3, abends 37·8. 27./I. Die Hauteruption ist sehr akzentuiert, besonders im Gesicht, wo sie eine ausgesprochen bläuliche Färbung annimmt. Die durch die Läsionen im Halse verursachten Störungen haben zugenommen, und der Kranke bekommt Krampfhusten und Erbrechen bei der geringsten Behandlung. Er klagt über intensiven Schmerz im Epigastrium, das bei dem leichtesten Druck sehr empfindlich ist. Temperatur morgens 37·1, abends 37·9. 28./I. Die Erscheinungen von Adynamie, die Pharyngealstörungen, Dysphagie und Neigung zum Erbrechen haben wesentlich zugenommen, die Akzentuierung der Hauteruption fährt fort. Objektiv sieht dagegen die Läsion im Halse viel besser aus, da sie sich in Korrespondenz des vorderen linken Gaumenbogens gereinigt hat. Am Abend verschlimmern sich die Allgemeinerscheinungen, die Leibschmerzen werden intensiver, und das Erbrechen, das sich schon morgens gezeigt hatte, wird reichlicher, von biliösem, fäkaloidem, sehr fötidem Charakter. Keine Darmentleerung. Temperatur 37·2—37·9. 29./I. Das Fieber tritt in die regressive Phase



ein. Das Maximum ist abends 37·2. Es sind dagegen die auf Kollaps hinweisenden Phänomene evident. Ein öliges Abführmittel und Klistier werden ohne Wirkung zurückgegeben; dasselbe Schicksal hat jegliches Getränk und flüssige Nahrung. Die Dysphagie ist absolut; die Schlaflosigkeit ist refraktär gegen jede Behandlung. 30./I. Der sehr schwere Allgemeinzustand des Kranken hält an; die Hautläsionen und die Stellen ödematöser Infiltration befinden sich in regressiver Phase. Es ist unmöglich mit Abführmitteln oder Klistieren eine Darmentleerung zu erzielen. Temperatur 36·4—37·3. 31./I. Das Verschwinden des Fiebers bedingt keinerlei Besserung des Allgemeinzustandes, der ebenso schwer bleibt wie am Tage zuvor. Reichliches, persistentes Erbrechen, keine Entleerung. 1./II. Die allgemeine Depression ist bedrohlich, Temperatur sehr niedrig (35·5), Puls klein und frequent (120), der Leibschmerz sehr heftig. Bei der objektiven Untersuchung findet man jedoch nichts Bemerkenswertes. Man macht Injektionen von Äther und Koffein und eine Injektion von $^1/_2$ *mmg* Atropin. 2./II. Neue Urinuntersuchung ergibt: Spez. Gew. 1017, Albumen $^1/_{10}$ *g* auf 1000, sehr reichlich Indikan, Harnstoff 7 *g* auf 1000, Uroerythrin gut nachweisbar, kein Gallenpigment und Urobilin, Azeton in Spuren, Kochsalz 10 *g* auf 1000. Im Sediment nichts von Bedeutung. Die Prostation des Kranken hat erheblich zugenommen und läßt sich nicht mehr durch Injektion von Exzitantien bekämpfen. Erbrechen und Leibschmerzen nehmen in ganz außerordentlicher Weise zu; es ist unmöglich die Emission von Fäzes hervorzurufen, noch ein Nährklistier zurückhalten zu lassen. An den Händen diffuses Ödem, ebenfalls am oberen Drittel des linken Unterschenkels. Gegen Mitternacht, nach einer kurzen Periode großer Unruhe und Deliriums, gibt der Kranke eine bedeutende Quantität koagulierten Blutes vermischt mit wenigen Fäkalballen von sich, und verfällt bald danach in tiefste Prostation. 3./II. Um 2 Uhr nachm. beginnt die Agonie und um $4^1/_4$ tritt Exitus ein. Die Autopsie wurde von Prof. von Schrön vorgenommen, und außer den schon beschriebenen Läsionen der Hautoberfläche fanden sich die folgenden Alterationen in den verschiedenen inneren Organen.

Schädel. Dura mater ziemlich hyperämisch, Zerebrospinalflüssigkeit vermehrt und leicht rötlich gefärbt, Hyperämie der weichen Hirnhäute und Schwellung der oberflächlichen Hirnvenen, die ganze Hirnmasse etwas ödematös und hyperämisch. Die Hirnschnitte nach der Methode Flechsig-Virchow zeigen nichts Besonderes.

Thorax. Bei Eröffnung der beiden Pleurahöhlen findet man wenige Kubikzentimeter freier Flüssigkeit von serös-blutigem Charakter. Auch die Flüssigkeit innerhalb des Perikards hat etwas an Volumen zugenommen und ist rötlich gefärbt; an der inneren Fläche des parietalen Perikards sind einige kleine disseminierte hämorrhagische Flecke. Herz fast normal in seinen Durchmessern, gewisser Grad von konzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels, im rechten Ventrikel ein großer fibrinöser Klumpen von gemischtem Kolorit, d. h. z. T. dunkelrot, z. T. bernsteingelb. Endokard leicht blutig durchtränkt.

Lungen. Rechts und links starke Stauungshyperämie, Ödem der Unterlappen mit vikariierendem Emphysem der Oberlappen. Auf dem Durchschnitt findet man besonders im linken unteren Lungenlappen zahlreiche hämorrhagische Infarkte verschiedener Größe, von punktförmigen bis zu größeren und konfluierenden, Infarkte nicht embolischer, sondern neuroparalytischer Natur.

Abdomen. Auch in der Peritonealhöhle findet man wenige Kubikzentimeter freier blutiger Flüssigkeit angesammelt im Grunde des kleinen Beckens. Milz. Wenig vergrößert, stark hyperämisch, die Pulpa erweicht, mit zahlreichen hämorrhagischen Herden durch Stauungsinfarkte. Leber. In den Durchmessern vergrößert, Beginn amyloider Degeneration, ausgesprochene akute fettige Degeneration, hämorrhagische, im Parenchym zerstreute Stellen. Nieren. Sowohl die rechte als auch die linke Niere sind erweicht und fast frei von den hämorrhagischen, in den anderen Organen angetroffenen Erscheinungen, es sind dagegen ausgesprochen die Degenerationsphänomene der Rindensubstanz. Es handelt sich besonders um akute fettige Degeneration. Damit einher geht ein gewisser Grad von chronischer interstitieller Nephritis, wodurch die Kapsel etwas verdickt und die äußere Oberfläche leicht granulös ist. Magen und Darm. Fast die ganze Schleimhaut, die den Verdauungsapparat auskleidet, ist Sitz intensiver hämorrhagischer Erscheinungen, so daß sie ein dunkelrotes Kolorit darbietet mit Hyperplasie der Lymphfollikel und der Peyerschen Plaques. Mund. Zerstörung des Zäpfchens und des linken vorderen Gaumenbogens durch Nekrose. Punktförmige Ulzerationen und submuköse Hämorrhagien der Zunge und des Larynx.

Lymphdrüsen der Inguinal- und seitlichen Halsgegend. Bedeutende Hyperplasie des ganzen bindegewebigen Stromas. Amyloide Degeneration, die sich bei einigen deutlicher in der zentralen Portion des Organs zeigt.

Anatomische Diagnose. Syphilis (der die Adenopathien und die amyloide Degeneration der Leber zuzuschreiben sind). Nephritis interstitialis chronica und konsekutive Hypertrophie des linken Ventrikels. Malignes Erythem (auf das die in der Haut, den Schleimhäuten, den serösen Häuten und den verschiedenen inneren Organen gefundenen Hyperämien, Hämorrhagien und Infarkte mit den sie begleitenden Erscheinungen akuter fettiger Degeneration zurückzuführen sind).

Histologische Untersuchungen.

Die histologischen Untersuchungen wurden an vom Lebenden und von der Leiche entnommenen Stücken ausgeführt. Die Fixierung erfolgte in Formalin (10%) und Alkohol von steigendem Prozentgehalt, die Schnitte wurden mit den gewöhnlichen Farbsubstanzen, besonders mit Hämalaun, Hämatoxylin Bizzozero und Eosin oder Orange gefärbt. Für die bakteriologischen Untersuchungen in den Schnitten wurde die Weigertsche Methode benutzt. Die Untersuchung auf Spirochaeta pallida nach Levaditi war negativ. Die zur Untersuchung dienenden



Stücke waren folgende: ein Stück Haut des Vorderarms und Gesichts mit erythematös-hämorrhagischen Stellen, ein Stück Zunge, das eine wie mit dem Locheisen ausgeschlagene, scheinbar vernarbte Ulzeration zeigte, ein Stück Schleimhaut vom Isthmus des Schlundes, in dem eine mit krupösem Exsudat bedeckte Ulzeration war, Stücke von einem Hoden, von der Niere, der Leber. Es war nicht möglich, gute mikroskopische Schnitte vom Darm zu erhalten wegen der rapid hinzugetretenen Erscheinungen vorgerückter Putrefaktion.

Haut. Man findet Alterationen sowohl in der epidermalen Schicht als auch im Derma.

Epidermis. Keine bemerkenswerte Alteration in den oberflächlichen Schichten. In der Malpighischen Schicht dagegen findet man ein bedeutendes inter- und intrazelluläres Ödem, die Keimschicht wie auch die unteren Schichten des Corpus mucosum Malpighi scheinen an vielen Stellen mit kleinzelligen Elementen infiltriert, die von dem tiefer liegenden Stratum papillare und subpapillare herrühren.

Derma. Im Derma existieren erhebliche Merkmale kleinzelliger Infiltration, die disseminiert ist oder häufiger sich herdweise entweder an der Peripherie des venösen und kapillaren Gefäßnetzes oder zwischen den Maschen des Dermanetzes anordnet. Diese kleinzellige Infiltration nimmt an Intensität zu, je weiter man von den tiefen Schichten zu den oberflächlicheren vorrückt und erreicht ihr Maximum in Korrespondenz der Papillarkegel, von wo sie sich in die schon hervorgehobene Infiltration der Malpighischen Schicht fortsetzt. Die bedeutendsten Alterationen sind die der Blut- und Lymphgefäße. Die Lymphräume des Dermas sind stark dilatiert, so daß das Dermanetz wie aus mehr oder weniger dünnen, aber weit von einander getrennten Bündeln gebildet aussieht. Was jedoch wichtiger ist, das ist die enorme Dilatation der Blutgefäße, besonders im Bezirk der Kapillaren und der Endschlingen, in Korrespondenz der Papillarkegel des Dermas. Diese Gefäße erscheinen angefüllt mit roten, gewöhnlich gut erhaltenen Blutkörperchen, die sich sehr deutlich mit den gebräuchlichen Eosinlösungen färben, und mit spärlichen Leukozyten. An sehr vielen Stellen kommen mehr oder weniger ausgesprochene Phänomene von Diapedese hinzu, so daß manche rote Blutkörperchen, das Gefäßendothel durchdringend, das hier und da seine Kontinuität verloren zu haben scheint, sich in den Maschen des Dermanetzes verlieren, wo sie fast normale Struktur bewahren und zu mehr oder weniger großen Infarkten Veranlassung geben. Im Derma findet man jedoch außer den erwähnten Tatsachen, nämlich vaskuläre Stase, kleinzellige Infiltration, hämorrhagische Infarkte, keine anderen Entzündungserscheinungen (Proliferation der fixen Elemente, flüssige Exsudation usw.) oder histologische, auf andere krankhafte Prozesse sich beziehende Alterationen. Die hämorrhagischen Infarkte findet man, außer an der Peripherie des Gefäßlumens oder zwischen den Maschen des Dermanetzes, auch hier und da an der Peripherie der Haarfollikel und im periglandulären und intralobulären Bindegewebe der Hautdrüsen und zwar besonders der Talgdrüsen.

Vermittels der Färbung nach der Weigertschen Methode findet man in mehreren Schnitten der vom Arm des Kranken exzidierten Papel einige bakterielle Elemente, die sich in Form von dicken, kurzen Stäbchen mit abgerundeten Enden zeigen, häufiger isoliert als zu Gruppen vereint; an einzelnen Stellen sind zwei Elemente mit den Polen genähert. Sie scheinen eine Kapsel zu haben und zeigen oft eine Polarfärbung mit einer Vakuole im Zentrum. Diese Elemente finden sich häufiger in den oberflächlichen Dermaschichten, in einigen Lymphräumen, das eine oder andere in der Nachbarschaft der oberflächlichen Gefäße, innerhalb der Gefäßwandungen und einzelne auch innerhalb des Gefäßlumens einiger oberflächlicher Kapillaren, in den Haarfollikeln und in einigen Talgdrüsen. Sie sind nicht sehr zahlreich und finden sich nur in einigen Schnitten. Sie scheinen zum Genus Proteus zu gehören. Über die diesen bakteriellen Elementen zu gebende Bedeutung werden wir in der Folge sprechen.

Läsionen der Zunge, in Korrespondenz der an ihrer Basis gelegenen Ulzeration. Dieser wie mit dem Locheisen ausgeschlagene Substanzverlust, der scheinbar vernarbt ist, besteht aus einem destruktiven Prozeß und ist als solcher frei von Epithelbekleidung, aber bedeckt mit oberflächlichem krupösen Exsudat, das zum größten Teile gut organisiert ist. Daher das nicht exsudierende Aussehen der Läsion. In den sie umgebenden Zonen erscheint das Epithel in mehr oder weniger vorgerückter Phase von Koagulationsnekrose, besonders in den Schichten über dem Stratum germinativum. Die Papillenkegel des Koriums sind Sitz eines bemerkenswerten Prozesses kleinzelliger Infiltration, die in den peripheren Zonen des Substanzverlustes sich auch zwischen die tiefen Epithelschichten erstreckt. Außerdem bemerkt man auch an der Zunge die schon für die Haut besprochenen Gefäßalterationen, nämlich 1. große Lymphgefäßektasie mit Ödem, wodurch die Muskelbündel weit voneinander getrennt scheinen, 2. kleinzellige Infiltration, die unregelmäßig disseminiert oder in Herden angeordnet ist, die meist an der Peripherie der Blutgefäße oder der Lobuli der Schleimdrüsen liegen, 3. zahlreiche hämorrhagische Herde durch Diapedese (hämorrhagische Infarkte) sowohl in den tiefen Teilen des Koriums als auch — und zwar häufiger — in Korrespondenz der Papillenspitzen und auch noch an einigen Stellen mitten im Corpus mucosum Malpighi. Man findet keine histologischen Alterationen von besonderer Bedeutung in den Muskelbündeln und den Drüsen der Zungenschleimhaut.

Läsionen des Isthmus des Schlundes. Das Aussehen der Läsionen bei mikroskopischer, wie auch bei makroskopischer Untersuchung ist das einer Ulzeration, deren Grund mit Leukozyten infiltriert ist, vermischt mit Fibrin und nekrotischen Fetzen; daher die Bildung eines trockenen Exsudats, das den ulzerativen Prozeß nicht erkennen ließ. In den umgebenden Zonen, in denen das Epithel der Schleimhaut erhalten scheint, zeigt dieses eine kleinzellige Infiltration, die viel stärker ist als jene, die unter normalen Verhältnissen aufzutreten pflegt. Man findet



dann tief zwischen den Maschen des Bindegewebes und den adenoiden Follikeln eine erhebliche kleinzellige Infiltration, die bald unregelmäßig disseminiert ist, als ob sie die Bindegewebsbündel von einander entfernte, bald dagegen in kleinen Herden verteilt ist, vorwiegend an der Peripherie der Blutgefäße oder in den interlobulären Septen der Drüsenacini oder der adenoiden Follikel. Die stark erweiterten Blutgefäße zeigen sich jedoch nicht wie in der Haut und Zungenschleimhaut angefüllt mit roten Blutkörperchen. und selten bilden sie den Ausgangspunkt hämorrhagischer Herde durch Diapedese. Mit Ausnahme der vaskulären und lymphatischen Ektasien bemerkt man in dem tiefen Teile des Stromas keine besonders erwähnenswerten Erscheinungen.

Läsionen des Darmes. Außer bedeutender Vergrößerung der Follikel und Peyerschen Plaques, die schon bei der Sektion hervorgehoben wurde, und der Anwesenheit großer Quantitäten Blutes im Intestinallumen, findet man bei einer summarischen histologischen Untersuchung 1. Fehlen von Läsionen ulzerativer Art in der Schleimhaut; 2. Fehlen beachtenswerter Läsionen in der Tunica muscularis, in der bindegewebigen und serösen Schicht; 3. die Läsionen sind dagegen lokalisiert in der Intestinalschleimhaut und inhärent den sie durchströmenden Blutgefäßen. Diese zeigen in der Tat, mögen sie im Korium der Mukosa oder in den Endschlingen der Darmzotten verlaufen, eine enorme Dilatation, indem sie wie stark ausgedehnte Schläuche aussehen, die mit roten, auf dem Wege der Alteration befindlichen und schwer die gewöhnlichen Farbenstanzen (Eosin, Orange) annehmenden Blutkörperchen angefüllt sind. Inmitten dieser großen Anhäufungen roter Blutkörperchen bemerkt man spärliche Leukozyten. Die kleinzellige Infiltration in den oberen Schichten des Koriums der Mukosa ist, im Vergleich zu der der Haut, der Zunge und des Isthmus des Schlundes, nicht sehr bedeutend.

Die in den anderen Organen beobachteten Läsionen betreffen alle die Blutgefäße; überall findet man eine sehr erhebliche Gefäßdilatation, Anhäufungen roter Blutkörperchen, Stauungserscheinungen. Die anderen Alterationen, die man aus der direkten Untersuchung der Präparate entnehmen kann, müssen auf postmortale Prozesse von Putrefaktion bezogen werden, da die anatomischen Stücke 36 Stunden nach dem Tode entnommen wurden, als die Leiche sich schon in weit vorgeschrittener, wenn auch vorzeitiger Zersetzungsphase befand.

Diagnose und kurze Betrachtungen.

Bei dem Kranken, dessen klinische Geschichte wir mitgeteilt haben, finden wir die Existenz der spezifischen Infektion und eine Eruption an der Haut und den Schleimhäuten, die wegen ihrer objektiven Eigenart, ihrer Evolution und der ganzen mit ihr einhergehenden Symptomatologie derartige Charaktere darbietet, daß man sie unmöglich mit einem spezifischen Prozeß in Beziehung bringen kann, und die den Direktor der



Klinik Prof. T. de Amicis veranlaßten, folgende Diagnose zu stellen: Erythema exsudativum multiforme haemorrhagicum malignum der Haut und der Schleimhäute. Konstitutionelle Syphilis (Adenopathia inguinalis, cervicalis, epitrochlearis).

Diese Koinzidenz der beiden Affektionen ist nicht neu, und die Existenz der Syphilis bei von Erythem befallen Kranken führt manchmal dazu, die eine Affektion mit der anderen in Beziehung zu bringen. Finger spricht in der Tat von einem multiformen syphilitischen Erythem und sagt, daß die längere Dauer der syphilitischen Manifestationen in diesen Fällen eines der besten Elemente für die Differentialdiagnose mit den idiopathischen und toxischen Erythemen darstellt. — In anderen Fällen handelt es sich um eine einfache Koinzidenz. Trautmann hat in verschiedenen Krankengeschichten die Tatsache gefunden, daß das Erythema multiforme und E. nodosum, besonders wenn sie in der Schleimhaut des Mundes und der oberen Luftwege lokalisiert sind, die Syphilis vortäuschen können, wenn eine spezifische Infektion vorausgegangen ist, so daß oft Quecksilberkuren ohne irgend ein Resultat gemacht worden sind. Besnier und Doyon erinnern daran, daß Mauriac schon im J. 1874 die Aufmerksamkeit hierauf gelenkt hat, indem er überdies zeigte, daß man neben durchaus spezifischen Manifestationen erythematöse, nicht syphilitische Formen haben konnte, die ihren eigenen Verlauf hatten und die typische Form des exsudativen multiformen Erythems zeigten. In einem Falle von Welander wird diese Tatsache bestätigt. So muß man auch in unserem Falle die Läsionen der Mundschleimhaut und des Isthmus des Schlundes demselben erythematösen Prozeß zuschreiben; das gleichzeitige Auftreten dieser Läsionen mit denen der Haut und mit dem ganzen Symptomenbilde der Allgemeinerscheinungen des Erythems, die Verbreitung des Prozesses auf den Gastrointestinaltraktus wie auch die an einigen Stellen rapid eingetretenen Involutionsphänomene und der negative Befund der Spirochaete pallida erklären eine solche Interpretation; die ulzerative Form an jenen Stellen kann, abgesehen von der Intensität des hämorrhagischen Prozesses, durch die mechanische Irritation der dort mehr exponierten Schleimhaut, die in kurzer Zeit eine nekrotische Zerstörung erlitt, hervorgerufen worden sein.

Die klinische Diagnose ist dann völlig durch die Sektion bestätigt worden, bei der, außer den der Syphilis eigentümlichen Läsionen, jene gefunden wurden, die einzig und allein durch den erythematösen Prozeß bedingt und fast über die ganze Schleimhaut des Gastrointestinaltraktus verbreitet waren. Indem so jede direkte Beziehung zur Syphilis ausgeschlossen werden kann, bleibt in unserem Falle das Erythema exsudativum als Krankheitsprozeß für sich, dessen Bedeutung in den schweren konkomittierenden Allgemeinerscheinungen besteht, in der Diffusion des Prozesses auf die inneren Schleimhäute und in dem nach kurzer Zeit (15—16 Tage) eintretenden Exitus letalis.

———

Es scheint mir hier nicht angebracht, die zahlreichen Diskussionen wiederzugeben, die sich entwickelt haben, nachdem Hebra, die verschiedenen erythematösen Affektionen (Erythema marginatum, papulatum, iris, annulare oder circinatum, centrifugum, giratum, urticatum etc.) als verschiedene Stadien derselben Affektion ansehend, sie zu einer Gruppe unter dem Namen Erythema exsudativum multiforme vereinigt hatte, wobei er sich die Auffassung gebildet hatte, daß dieses einen gut definierten Krankheitsprozeß darstellte, der seinen eigenen, auf 2—4 Wochen beschränkten Verlauf habe, der Rückfällen unterworfen sein könne und mit der Heilung endige. In der Folge hielten sich seine Schüler und besonders Kaposi an diese Beschreibung, und wenn sie auch in gewisser Weise die Grenzen der Affektion erweiterten, fuhren sie fort, vom Erythem als von einer in ihrer klinischen Evolution gut definierten Krankheit zu sprechen. Aber die völlig dunkle Ätiologie ließ unter demselben Namen ganz verschiedene, durch vielfache Ursachen hervorgerufene Krankheitsformen zusammenbringen. Hebra sagte: „Mir ist die Ursache der Erytheme völlig unbekannt," und Kaposi, der die verschiedenen ätiologischen Momente zu gruppieren suchte, kommt zu folgenden Schlüssen: 1. Einige typische Fälle, die sich jährlich zeigen, veranlassen uns an eine miasmatische, infektiöse Erkrankung bakteriellen Ursprungs zu denken; 2. die sporadisch auftretenden Fälle sind im allgemeinen die Reflexwirkung irgend eines abnormen Verhaltens der inneren Organe; solche Fälle sind reine Angioneurosen; 3. einige Erytheme können durch Autoinfektionen mit toxischen, ins Blut eingedrungenen Substanzen oder durch Krankheiten der inneren Organe (Tuberkulose, Nephritis, Eiterherde usw.) bedingt sein; 4. andere Fälle schließlich können auf eine konstitutionelle Labilität der vasomotorischen Zentren zurückzuführen sein.

Leloir und Vidal teilen die polymorphen Erytheme in drei Gruppen:

1. Polymorphe Erytheme durch äußere Ursachen, hervorgebracht durch toxische, mineralische, pflanzliche, alimentäre, medikamentöse Agentien.

2. Polymorphe Erytheme durch innere Ursachen, als

Symptome diathetischer Erkrankungen (Gicht, Rheumatismus, besondere pathologische Zustände wie Diabetes, Albuminurie etc.).

3. Polymorphe, infektiöse Erytheme, die zwei Unterabteilungen in sich fassen: *a*) polymorphe sekundäre Erytheme als Symptome verschiedener bestimmter infektiöser Krankheitsprozesse, *b*) schwere polymorphe Erytheme unbekannter Natur, die zu Unrecht primäre infektiöse Erytheme genannt werden.

Und so unterscheiden andere Autoren in fast ähnlicher Weise die verschiedenen Formen in Beziehung zu den verschiedenen Ursachen, auf die sie wahrscheinlich zurückzuführen sind.

Es sind ohne Zweifel Klassifikationen, die mehr oder weniger alle verschiedenen Formen von Erythem in Gruppen bringen, die jedoch immerhin demonstrieren, wie man unter ein und demselben Namen Krankheitsformen hat vereinigen wollen, die sich mit von einander ganz abweichenden klinischen Bildern zeigen und von vielfachen ätiologischen Bedingungen abhängig sind, so daß vielleicht nicht mit Unrecht Besnier und Doyon vom Erythem als von einer Krankheit sprechen, die zu klassifizieren schwierig ist, weil sie sich unter wechselnden Formen manifestiert, und weil sich unter ihrer Bezeichnung von Zeit zu Zeit neue klinische Varietäten der Beobachtung des erfahrenen Arztes darbieten. Wenn man jedoch eine genaue Klassifikation der verschiedenen erythematösen Formen wegen der ungenügenden ätiologischen Kenntnisse nicht geben kann, so rechtfertigt doch das Studium der verschiedenen Arten, in denen die Affektion sich präsentiert, wenigstens die scharfe, von vielen durchgeführte Unterscheidung — unabhängig von der Schwere des ganzen Krankheitsbildes — zwischen einer symptomatischen Form, Manifestation irgend eines anderen pathologischen Prozesses, und einer primären idiopathischen, für sich existierenden Form, bei der die Läsion das charakteristische Symptom der krankhaften Affektion darstellen würde, ebenso wie andere exanthematöse Formen das wesentliche Symptom der Krankheit darstellen, der sie den Namen geben.

Bei unserem Kranken finden wir nichts, was uns die Bil-



dung des Erythems als symptomatischer Erscheinung irgend eines anderen pathologischen Prozesses erklären könnte; keine jener äußeren in der oben erwähnten Klassifikation enthaltenen Ursachen; man kann auch nicht zu der Idee kommen, daß es sich um eine medikamentöse Intoxikation infolge der Injektion von Kalomel handelte, da diese gemacht worden war, als die Läsionen schon völlig ausgebildet waren; keine innere Ursache, wenn wir die syphilitische Infektion ausschließen, mit der man die Krankheit nicht in Beziehung bringen konnte, und die chronische interstitielle Nephritis, die zu gering war, als daß man sie für so schwere Erscheinungen hätte verantwortlich machen können. Alle diese verschiedenen ätiologischen Momente kann man also mit Sicherheit ausschließen, weil uns sowohl die Geschichte des Kranken als auch die Sektion dazu autorisieren. Es handelt sich also um eine primäre idiopathische Form, um eines jener schweren polymorphen Erytheme, wahrscheinlich infektiöser Natur, der Klassifikation Leloirs.

Stehen die Malignität des Falles und der Exitus letalis einer solchen Diagnose im Wege? — Man weiß, daß das Erythema multiforme gewöhnlich einen gutartigen Verlauf hat, und Hebra zitiert nur einen Kranken, der von einem papulösen Erythem befallen, an einer Komplikation mit Pneumonie starb. Kaposi sagt, man könne logischerweise nicht zugeben, daß der fatale Ausgang auf das Erythem zurückzuführen sei, denn in den Fällen, in denen der Tod eintrat, wie in den von Lewin gesammelten, und in denen verschiedene Komplikationen vorlagen, stellte das Erythem nicht den wesentlichen Prozeß, sondern einfach ein Phänomen dar. Im Gegensatz zu dieser Meinung jedoch wird von verschiedenen Autoren (Lewin, Uffelmann, Besnier, Doyon, Molènes-Mahon, Leloir etc.) eine gutartige und eine maligne Form mit der seltenen Möglichkeit eines Exitus letalis angenommen. Die Todesfälle werden, abgesehen von Lewin, von Leloir und Vidal, Molènes-Mahon, Ledermann, Sachs, Welander, Carbett usw. zitiert; Molènes-Mahon berichtet auch über Fälle von Trousseau, Féréol Danek. Purjesz, Horand, Spillmann; nicht alle jedoch können ohne Diskussion in den Begriff eines exsudativen Erythems eintreten,

weil Molènes-Mahon, der Idee Besniers folgend, unter diesen Namen auch alle vesiko-bullösen Formen gruppiert, die die von ihm zitierten Autoren selbst unter dem Namen Pemphigus registrierten, und die, wenn sie auch nicht als solcher angesehen werden können, doch auch nicht zu den Formen von Erythema exsudativum gerechnet werden dürfen. Diese vesiko-bullöse Varietät, die von Besnier kreiert wurde, und die zu sehr die Grenzen des Erythems erweitert, wurde von vielen bekämpft, und besonders Brocq hat in seinen zahlreichen diesbezüglichen Studien demonstriert, wie eine solche Auffassung den Gedanken Hebras fälsche, und wie diese bullösen Dermatitiden unter anderen Namen gruppiert werden müßten. Wenn man sich also an die Auffassung halten will, die man nach Brocq über das polymorphe Erythem haben muß, so nehmen die schweren Fälle mit letalem Ausgang noch an Zahl ab und stellen ohne Zweifel eine Rarität dar, die uns veranlassen muß nach den Gründen zu suchen, wodurch eine so maligne Form hervorgebracht werden kann. Das, was eine erythematöse Form schwer gestaltet, ist bekanntlich nicht die Hautläsion, sondern die viszeralen Komplikationen, und bei allen Individuen, in denen ähnliche Formen angetroffen wurden, fand man die erythematöse Eruption auf die inneren Schleimhäute verbreitet. Ich will unter anderem an den Fall von Welander erinnern, bei dem die Eruption die Schleimhaut der Respirationsorgane befiel, und wo man bei der Sektion den Prozeß in Mund und Pharynx nicht mehr entdeckte, ihn in vorgerückter regressiver Phase fand im oberen Teile der Trachea, aber vollständig entwickelt in den großen Bronchien, von wo er sich ausgedehnt hatte, indem er Bronchopneumonie hervorrief; es bestand Fieber, Nephritis und schließlich eine Allgemeininfektion. Welander sah die Alterationen der Schleimhäute als primär an, von derselben Natur wie die Hautläsionen, und nicht bedingt durch sekundäre Infektionen, wie die der Nieren, der Milz und der Leber bei demselben Kranken, der in jener Zeit Injektionen eines Quecksilberpräparates wegen der spezifischen Krankheit machte, von der er gleichzeitig befallen war. — Unser Fall ist fast analog; bei unserem Kranken jedoch waren die am stärksten betroffenen Schleimhäute die



des Gastrointestinaltraktus mit der ganzen klinischen, durch die dort lokalisierten Läsionen selbst hervorgerufenen Symptomatologie.

Bignami hat im J. 1911 über einige Fälle von schwerem, in der Spital- und Privatpraxis beobachtetem exsudativen Erythem berichtet, um, wie er sagt, die Aufmerksamkeit auf ein besonderes, seinen fünf klinischen Beobachtungen gemeinsames Krankheitsbild zu lenken. Man hatte in diesen Fällen, begleitet von ziemlich intensiven Allgemeinerscheinungen (Fieber, Kopfschmerzen, komatöser Zustand etc.) eine Hauteruption zuerst an den Extremitäten und dann am ganzen Stamm mit den Charakteren des polymorphen Erythems. Bei allen Kranken erfolgte nach der dritten oder vierten Woche eine Besserung, die nach einer langsamen Rekonvaleszenz zur Heilung führte. Das ganze klinische Bild war jedoch derart, daß es zu einer reservierten Prognose zwang und an eine ungewöhnlich schwere Form von exsudativem Erythem denken ließ, das nach A. das klinische Aussehen einer Infektionskrankheit mit zyklischem Verlauf annahm, bei der die Zerebral- und Kardialsymptome prädominierten. — Sollte man bei allen diesen Formen eine Diagnose auf polymorphes Erythem nur deshalb aussschließen, weil sie durch eine gewisse Schwere charakterisiert waren und in äußerst seltenen Fällen den Tod zur Folge hatten? Oder sollte man nicht vielmehr die Ursache einer solchen Malignität der Affektion in eben jener individuellen Prädisposition suchen, die man für das Auftreten einer jeden Form polymorphen Erythems, auch des gutartigen, verantwortlich gemacht hat?

In unserem Falle führten zuerst die klinische Untersuchung und dann der Sektionsbefund zu der Annahme, daß es sich um eine idiopathische Form von polymorphem Hebraschen Erythem mit Ausbreitung der Läsionen auf die Gastrointestinalschleimhaut handelte. Zur Erklärung der Schwere des Verlaufes kann man eine individuelle Prädisposition in Betracht ziehen und zwar wegen des Faktums, daß man in der Geschichte des Kranken einige Daten findet, nämlich Alkoholismus und Syphilis, die an eine Schwächung des Organismus denken lassen, der unfähig ist, auf etwa einwirkende schädliche Einflüsse zu rea-

gieren und sich dagegen zu verteidigen. Wenn auch diese beiden Faktoren keine direkte Rolle in der Hervorbringung des Erythems gespielt haben, so haben sie doch auf die Malignität der Manifestationen einen Einfluß haben können, indem sie ein günstiges Terrain für das Festsetzen und Wirken irgend einer anderen Infektion vorbereiteten. Und wenn wir die chronische interstitielle Nephritis hinzufügen, wie auch den Umstand, daß der Kranke wegen seines Berufes fortwährend der Feuchtigkeit und der Kälte exponiert war, so haben wir einen Komplex von fernen und nahen Bedingungen vor uns, die uns in gewisser Weise den so malignen Verlauf der Affektion erklären könnten. Dieselbe pathogenetische Ursache, welche die Läsionen der Haut hervorgebracht hat, würde auf die Gastrointestinalschleimhaut ihren Einfluß ausgeübt haben und zwar derart, daß sie zu nekrotischen Formen im Isthmus des Schlundes und im Verdauungstraktus führte und deren Funktionen vollständig vernichtete. Daher die Inanition und der Tod des Individuums durch intestinale Hämorrhagie. — Einen infektiösen Prozeß anzunehmen ist die Hypothese, die am meisten Wert zu haben scheint, obschon auch in diesem Falle die diesbezüglichen Untersuchungen zu keinem positiven Resultate haben führen können. In einigen Hautschnitten fand man bazilläre Elemente, aber in Anbetracht ihres spärlichen Vorkommens und ihres Befundes in den epidermalen Schichten und mehr in der Tiefe nur in den Haarfollikeln oder um sie herum oder in einem und dem anderen Talgdrüsenlobulus, kann man ihnen keine andere Deutung geben als die zufällig von außen eingedrungener Elemente ohne irgend eine Beziehung zu der Produktion des Erythems und ohne irgend eine Möglichkeit, daß es sich um eine bakterielle Metastase handle. In einem einzigen Schnitte hat man einige Bazillen im Innern eines dilatierten Kapillargefäßes der subpapillären Schicht gesehen, aber sie haben zweifellos die dünne Wandung von außen her durchschreiten müssen und sind nicht mit dem Blutstrom ins Gefäßlumen gelangt. — Es ist jedoch nicht gesagt, daß man das idiopathische polymorphe Erythem nur deshalb nicht für infektiöser Natur in Anbetracht seiner klinischen Symptomatologie ansehen kann, weil man noch nicht das pathogene Agens gefunden hat, noch

daß man es als eine exanthematöse Erkrankung ansehen kann, wie Dühring möchte, der glaubt, daß die infektiöse Ursache jederzeit besteht und sporadische Fälle bedingt, aber daß sie dann und wann, unter bestimmten unbekannten Veranlassungen sich generalisiert und eine Epidemie hervorbringen kann, gerade wie es für viele Infektionskrankheiten der Fall ist.

In bezug auf den histologischen Befund bestätigt unser Fall, daß es sich bei den Erythemen nicht um eine einfache Angioneurose handelt, die man nur sekundär infolge einer lokalen Infektion der Gefäßwandungen zur Erklärung des in allen Organen konstatierten beträchtlichen Ödems des Stromas annehmen könnte; wir haben zusammen mit dem Ödem die deutlichsten Merkmale des entzündlichen Prozesses gefunden, Gefäßdilatation, Leukozytenemigration, Zellproliferationen um die Gefäßwandungen herum, erhebliche perivasale Hämorrhagien wie auch Thrombenbildung der Hautgefäße von mittlerem Kaliber. All dies deutet nicht auf eine einfache vasomotorische Störung nervösen Ursprungs hin, sondern läßt die histologische Läsion als eine entzündliche Form ansehen.

Literatur.

Molènes-Mahon, P. De l'érythème polymorphe. Paris. 1884. — Lewin. Erytheme exsud. mult. Charité Annalen. Berlin. 1878. (cit. von M. M.) — Horand. Note pour servir à l'histoire du Pemphigus aigu fébrile. (Ann. de Derm. et Syph. 1873.) — Spillmann, P. Contribution à l'histoire du Pemphigus aigu. (Ann. de Derm. et Syph. 1881. p. 66.) — Kaposi, M. Maladies de la peau. (Übers. Besnier et Doyon. 1891.) — Leloir et Vidal. Traité descriptif des Maladies de la peau. (Paris. Masson. 1889—1893.) — v. Düring, E. Beitrag zur Lehre von den polymorphen Erythemen. (Arch. für Derm. u. Syph. Bd. XXV. p. 207. 1896.) — Ledermann, K. Über Erythema mult. haemorragicum et necroticum als Symptom einer schweren Allgemeinerkrankung mit tödlichem Ausgang. (Med. Klinik. Nr. 19. 1908.) — Welander, E. Ein Fall von Erythema exsud. multifor. mit tödlichem Ausgange. (Arch. für Derm. und Syph. Bd. LXXVII. p. 289.) — Trautmann, G. Erythema exs. mult. und nodosum der Schleimhaut in ihren Beziehungen zur Syph. (Münch. med. Wochenschrift. 1906. p. 58.) — Sachs, Otto. Beziehungen zwischen dem Eryth. exs. mult. und den Erkrankungen innerer Organe. (Arch. für Derm. und Syph. Bd. XCVIII. p. 35.) — Carlett. Transactions of the sixth Congrès of Derm. and Syph. New-York. September. 1907. — Brocq, L. Traité de Dermatologie Pratique. Paris. Doin. 1907. — Étude critique sur l'érythème polymorphe et les dermatites polymorphes. (Ann. de Derm. et Syph. Janvier 1912.) — Neisser et Jadassohn. Malattie della Pelle. (Übers. Montesano. Roma. 1908.) — Finger, E. Contributo all'etiologia e all'anatomia patol. dell' eritema multiforme e della purpura. (Arch. für Derm. u. Syph. 1895.) — Bignami, A. Sull' eritema essudativo grave. (Rivista ospedaliera. Roma. Januar 1911.) — Finger, E. Die Geschlechtskrankheiten. (Ed. Deuticke. Leipzig und Wien. 1908.)

Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. J. Ullmann, Rom.



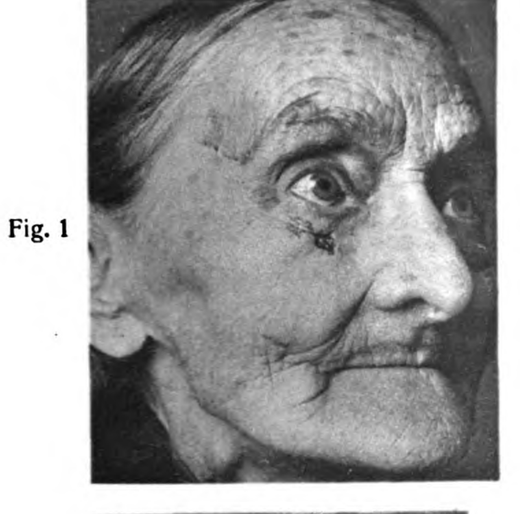
Fig. 1


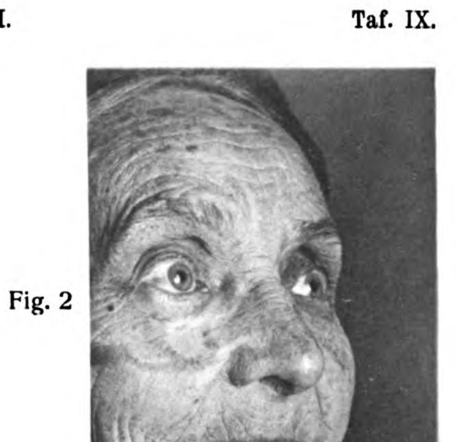
Fig. 2


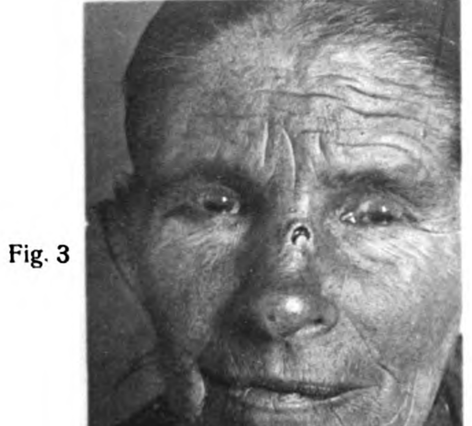
Fig. 3


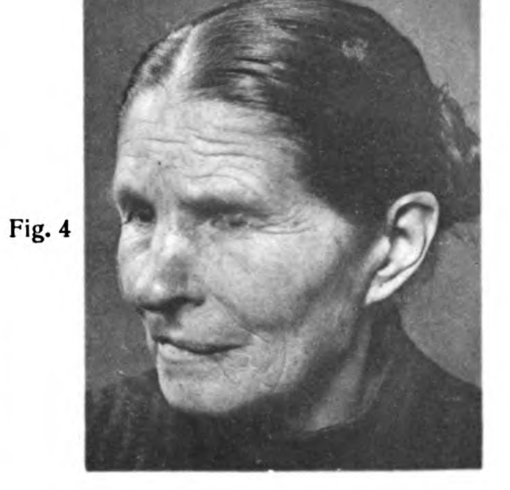

Fig. 4


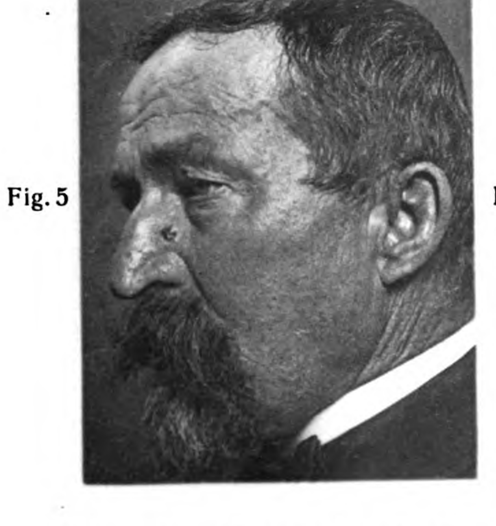
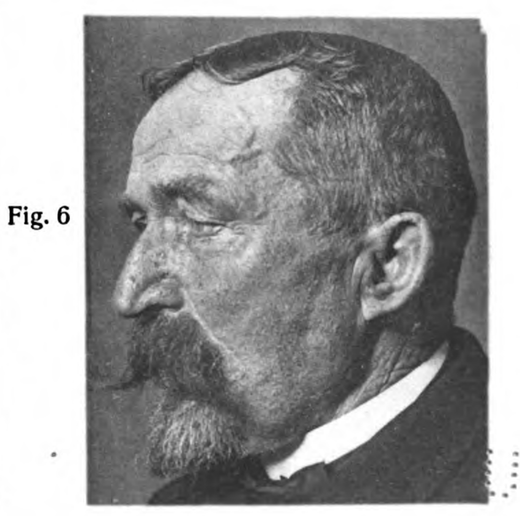
Fig. 5


Fig. 6


Kuznitzky: Mesothorium in der Dermatologie.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Fig. 7

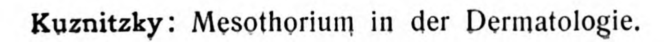
Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

Fig. 12


Kuznitzky: Mesothorium in der Dermatologie.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Fig. 13

Fig. 14

Fig. 15

Fig. 16

Fig. 17

Fig. 18


Kuznitzky: Mesothorium in der Dermatologie.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

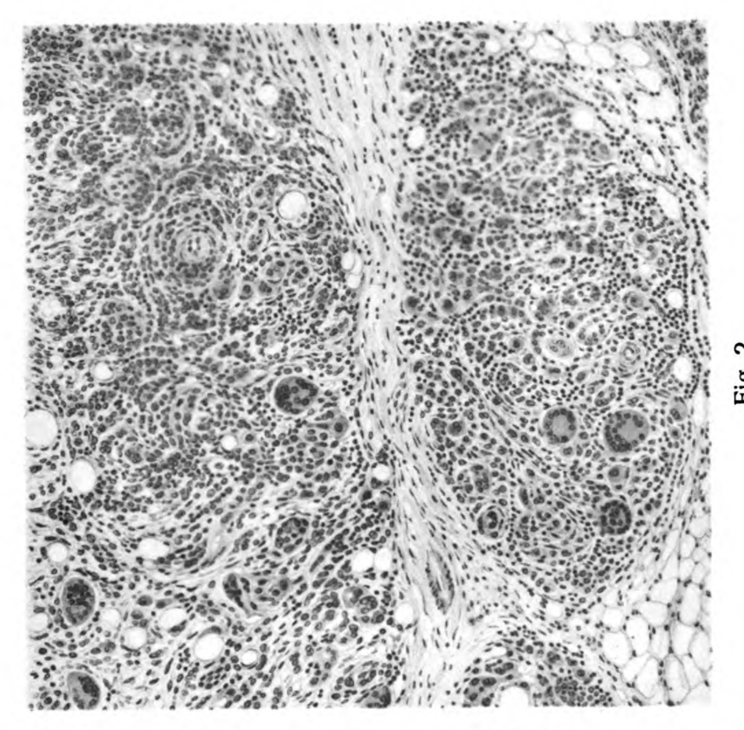


Fig. 2

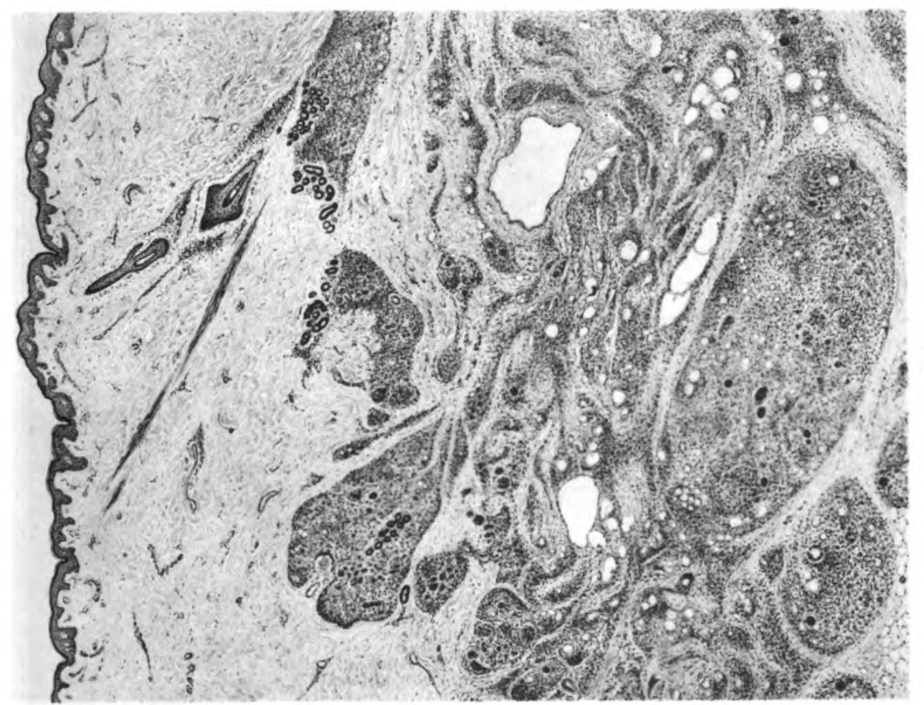
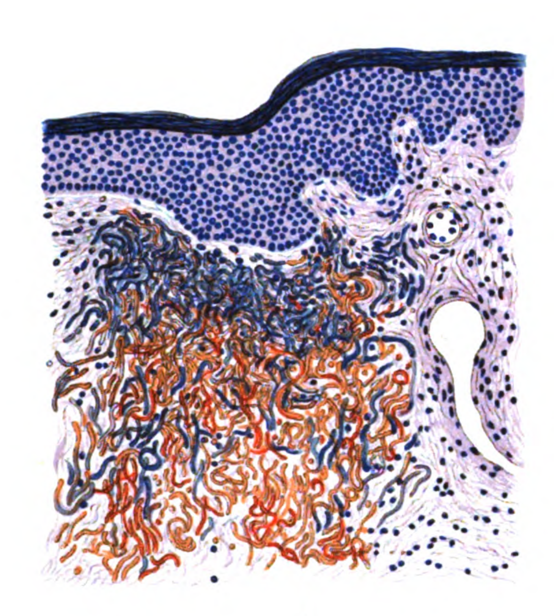


Fig. 1

Oppenheim: Riesenzellentumoren.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



1.



2.

Kreibich: Lipoide Degeneration des Elastins der Haut. Lith. Paul Schindler, Leipzig



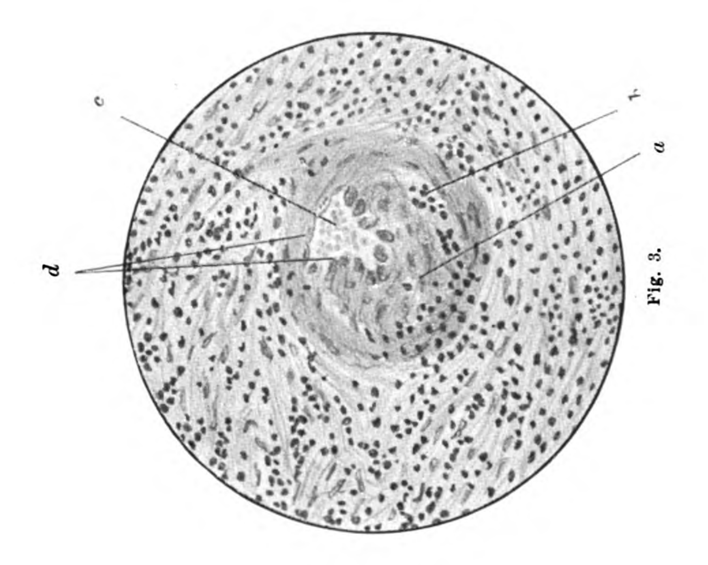


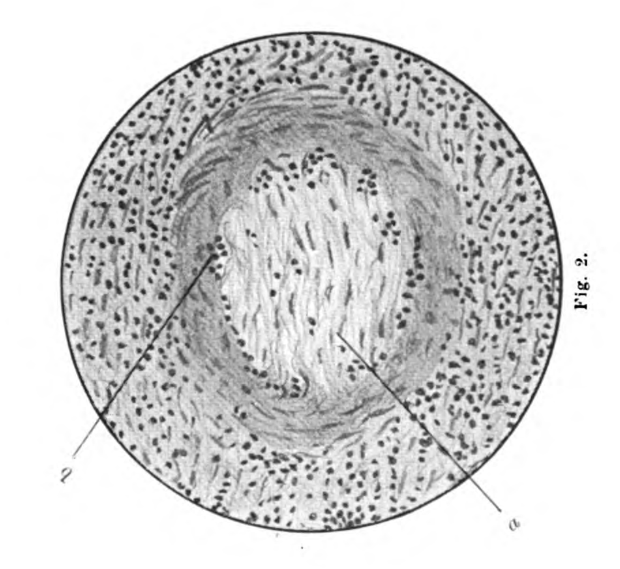
Fig. 1.



Zomakion: Schanker der Portio.



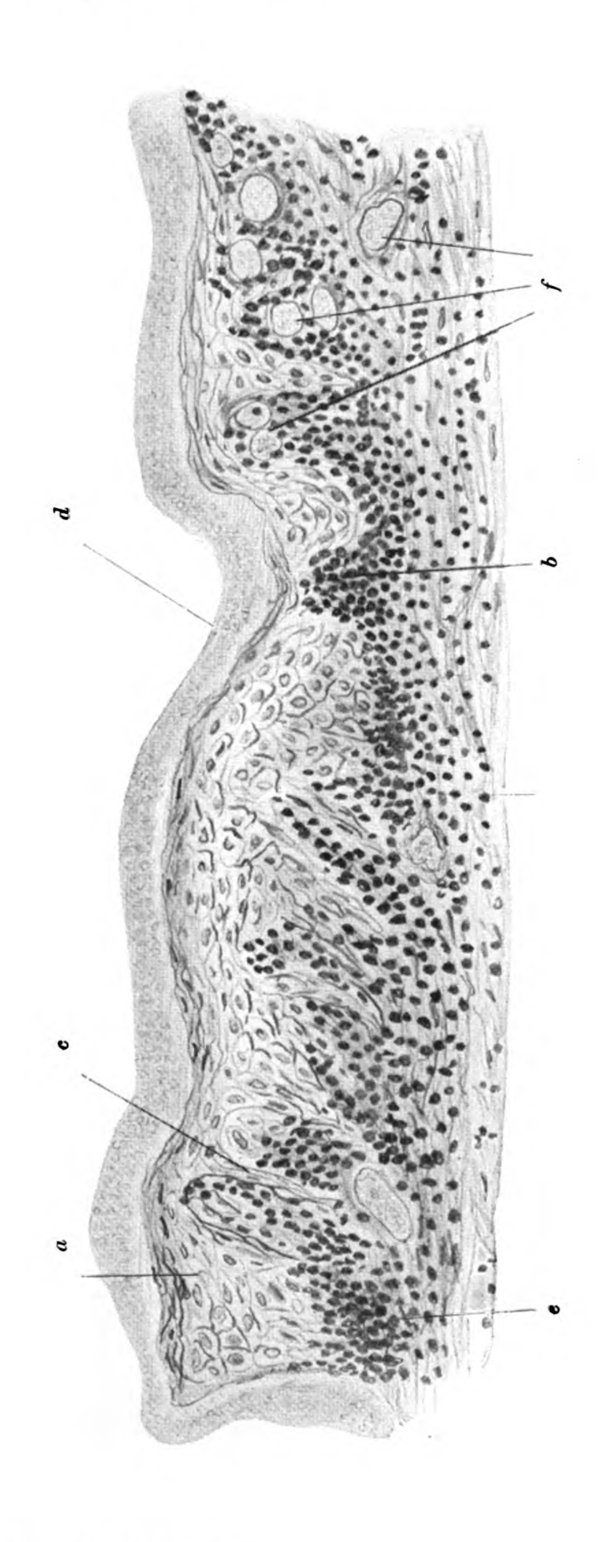






Zomakion: Schanker der Portio.





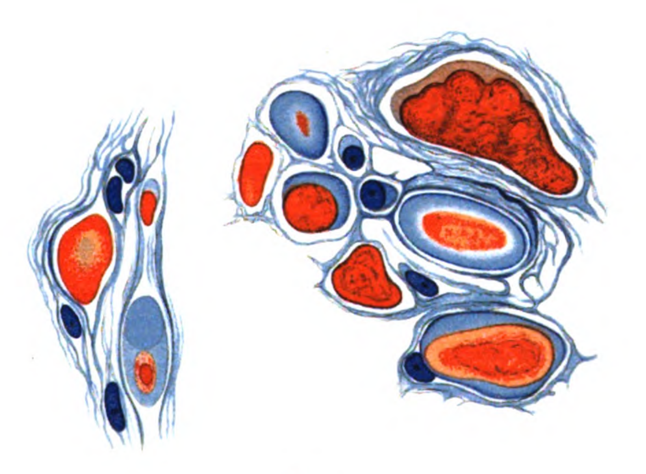


Zomakion: Schanker der Portio.





1.



2.



Kreibich: Amyloiddegeneration der Haut.

Lith. Paul Schindler, Leipzig



Fig. 1

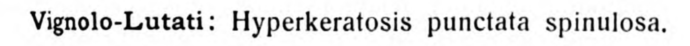
Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6


Vignolo-Lutati: Hyperkeratosis punctata spinulosa.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Zur Frage der experimentellen Thalliumalopekie.

Bemerkungen zu der Arbeit von A. Pöhlmann: Beiträge zur Ätiologie der Alopecia areata mit experimentellen Untersuchungen über die Thallium-Alopekie (Archiv für Dermatol. u. Syphilis, Bd. CXIV, Heft 3).

Von Prof. **A. Buschke.**

In der interessanten Arbeit von Pöhlmann finde ich bezüglich der Thalliumalopekie einige Angaben, auf die ich glaube mit wenigen Worten eingehen zu müssen.

1. P. hat zuerst seine Versuche, experimentell Thalliumalopekie zu erzeugen, entsprechend meinen ersten Angaben, an Mäusen ausgeführt und hat dieselben dann an Ratten fortgeführt. P. schreibt: „Durch unsere Untersuchungen wurde gezeigt, daß es gelingt, durch Verfütterung minimaler Dosen von Th. aceticum bei Ratten Alopekie zu erzeugen. Diese Alopekie tritt entweder in diffuser oder in zirkumskripter areata-ähnlicher Form auf, oder ist — sofern es nur gelingt, die Tiere entsprechend lange am Leben zu erhalten — sogar eine totale. Charakteristisch ist für diese Thalliumalopekie ihre konstante Beschränkung auf die Dorsalseite der Tiere.

Aus dieser Darstellung scheint hervorzugehen, daß P. die Rattenalopekie zuerst erzeugt hat. Nun habe ich gerade über solche ausgedehnte erfolgreiche Versuche an Ratten bereits in Nr. 4 der Deutschen medizinischen Wochenschrift, 1911 und in diesem Archiv, Bd. CVIII, Heft 1 u. 2, ausführlich berichtet; diese Arbeiten zitiert P. auch im Literaturverzeichnis, referiert aber meine diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse, die also bereits weit zurückliegen, nicht. Ich erwähne dies nun wesentlich nicht aus Prioritätsgründen, sondern weil meine Versuche gerade an Ratten gegenüber den früheren Mäuseversuchen eine Differenz ergeben haben, die P. in seinen Versuchen nicht scharf hervorhebt: ich habe — besonders wenn ich diese Tiere von frühestem Alter anfütterte — Alopekie nicht nur auf der Dorsalseite, sondern auch auf der Bauchseite erzeugt, die Tiere werden fast ganz kahl. P. dagegen sagt, daß auch bei Ratten konstant nur die Dorsalseite befallen wird. Allerdings besteht auch bei Ratten eine Prädisposition der Dorsalseite für diese Alopekie, und diese äußert sich — besonders bei der kongenitalen Form (cf. meine diesbezügliche Arbeit im Archiv) — darin, daß am Bauch zuerst



die Haare weder wachsen und erst später am Dorsum, aber die Thalliumwirkung beschränkt sich nicht konstant auf die Dorsalfläche.[1])

2. Auch über spektralanalytische Untersuchungen bezüglich des Vorhandenseins des Thallium in der erkrankten Haut habe ich bereits berichtet und mitgeteilt, daß ich in der erkrankten Haut Thalium nicht nachweisen konnte (Deutsche med. Wochenschr. l. c.).

3. P. bestätigt meine Befunde, daß histologisch sich keine Veränderung in der alopekischen Haut findet. Er zitiert hierbei eine Angabe von Heller, der schwere Veränderungen, Nekrose, hier gefunden haben will.[2]) Heller hat seine Untersuchung an einem Hautstück einer alopekischen Maus ausgeführt, das ich ihm seiner Zeit auf seinen Wunsch überließ. Diese Haut stammte von einem Tier, das ich mit sieben anderen lediglich zur makroskopischen Demonstration aufgehoben hatte, und befand sich monatelang in Formalin. Für histologische Untersuchungszwecke eignete sich dies Material absolut nicht mehr, weil die Haut fast völlig die Tinktionsfähigkeit eingebüßt hatte. Ich habe — nachdem mir Heller sein auffallendes Ergebnis mitgeteilt hatte — aus derselben Serie Haut untersucht und das festgestellt. Meinem verehrten und geschätzten Kollegen Heller ist also der Irrtum passiert, daß er diese tinktorielle Veränderung der Haut, das Ausbleiben der Kernfärbung, für Nekrose gehalten hat. Es wäre ja wunderbar, wenn das Thallium Nekrosen in der Haut machte, daß wir dann bei zahllosen Versuchen nie Geschwüre entstehen sehen. Erst in letzter Zeit wurden in meinem Laboratorium nochmals eingehende histologische Untersuchungen über diese Frage von einem Zoologen angestellt und hiebei wieder bestätigt, daß sich keine histologischen Veränderungen finden. Ich glaube also, daß diese Frage erledigt ist und halte es doch für wichtig — bei dem berechtigten Ansehen, das Herr Kollege Heller bei uns allen genießt — diesen verzeihlichen Irrtum im Interesse der ganzen Frage ein für allemal aufzuklären.

4. Bezüglich des Angriffspunktes des Thalliums schließt sich P. meiner Auffassung, daß das Zentralnervensystem in Betracht komme, an. Ich halte auch jetzt noch vorwiegend an der Anschauung fest, daß das Thallium seine enthaarende Wirkung vorwiegend zentral entfalte. Allein neuere Untersuchungen haben mich doch auf die Möglichkeit hingewiesen, daß das Mittel eventuell noch andere Angriffspunkte hat, viel-

[1]) cf. im Archiv meine Abbildungen.

[2]) Diese Angabe findet sich auch in Hellers ausgezeichneter Monographie: Vergleichende Pathologie der Haut.

leicht auch etwas peripherisch wirke. Hierher gehören neben den Wirkungen bei lokaler Applikation, die mir ebenso wie P. auch einigemale ohne Allgemeinwirkung glückte, vor allem das Auftreten von Katarakt, die ich besonders bei Ratten, aber auch gelegentlich bei ganz jungen Mäusen, bei Thalliumfütterung beobachtete. Ich habe das in meiner oben zitierten Arbeit in der Deutschen medizinischen Wochenschrift bereits kurz mitgeteilt. Gelegentlich sind diese Katarakte häufig in einer Serie, plötzlich hört ihre Entstehung auf; allein sie sind sicher nicht zufällig, sondern in Zusammenhang mit dem Mittel. Genauere Mitteilungen darüber behalte ich mir für später vor. Allein es erscheint jedenfalls nicht wahrscheinlich, daß hier eine zentrale Nervenwirkung in Frage kommt. Entweder liegen rein peripherische Ursachen vor — etwa wie beim Naphthalinstaar, oder — worauf mit der hiesige Ophthalmologe Ginsberg hinwies — es kommen hier Veränderungen der Epithelkörperchen in Frage; denn man hat beim Menschen und auch experimentell bei Tieren durch Läsionen derselben — allerdings mehr irreguläre — Allopekie, trophische Störungen der Haut (die ja allerdings bei Thallium fehlen) und Katarakte entstehen sehen. Diesbezügliche Untersuchungen haben mir bisher kein Ergebnis geliefert.

In der erkrankten Linse konnte ich bisher Thallium spektroskopisch und mikrochemisch nicht nachweisen. Eine spontane Aufhellung der Katarakte — die histologische Veränderungen sehr ähnlich der Cataracta senilis aufweist — habe ich bisher nicht gesehen. Immerhin müssen wir neben der zentral nervösen Wirkung auch andere zentrale, eventuell auch peripherische Angriffspunkte in Erwägung ziehen.

Literatur.

Buschke. Über experimentelle Erzeugung von Alopekie durch Thallium. Verhandlungen des Kongresses der Deutschen dermatol. Ges. 1901 in Breslau. — Derselbe. Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Alopekie. Berliner klin. Wochenschrift. 1900. Nr. 53. — Derselbe. Weitere experimentelle Untersuchungen über Alopekie und die Lokalisation von Hautkrankheiten. Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 39. — Derselbe. Weitere Beobachtungen über die physiologischen Wirkungen des Thalliums. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 4. (Hier Beobachtungen über Thalliumalopekie bei Ratten.) — Derselbe. Klinische und experimentelle Beobachtung über Alopecia (Hypotrichosis) congenita. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CVIII. H. 1 u. 2. (Hier kongenitale Rattenalopekie durch Thallium.)

Eingelaufen am 1. März 1913.



Aus der bakteriologischen Abteilung der mediz. Staatsanstalt in Stockholm (Vorstand: Prof. Pettersson).

Über die Kultivierbarkeit und Morphologie des Lepraerregers und die Übertragung der Lepra auf Affen.

Von **John Reenstierna.**

(Hiezu Taf. XIV—XXVIII.)

Einleitung.

Im Jahre 1872 teilte Armauer Hansen der Medizinischen Gesellschaft in Kristiania mit, daß er in frischen Zerzupfungspräparaten von leprösen Knoten fast konstant einen kleinen, stäbchenförmigen Mikroorganismus angetroffen habe. Einige Jahre später, als die Weigert-Kochschen Färbungsmethoden in Aufnahme gekommen waren, wurde derselbe näher beschrieben, von Neisser 1879 und gleich darauf, Anfang 1880, von Hansen selbst. Nachdem zahlreiche Forscher die Richtigkeit der Entdeckung bestätigt hatten, dauerte es nicht lange, bis man in dem Hansenschen Mikroorganismus den Krankheitserreger des Aussatzes erblickte, der fortan, neben seiner Schwesterbakterie, dem Tuberkelbazillus, einen der ersten Plätze in der Klasse der sog. säurefesten Bazillen einnahm. Man begann sich darauf allgemein mit der für das Studium jeder Infektionskrankheit wichtigen Frage zu beschäftigen: der Kultivierbarkeit des Krankheitserregers und der experimentellen Übertragung der Krankheit auf Tiere. Obwohl zahlreiche Forscher in den verschiedensten Ländern diese Probleme zu lösen versucht haben, herrscht doch noch heute, mehr als 40 Jahre nach Hansens Entdeckung, keine Einigkeit in den Ansichten darüber, ob es gelungen ist, den Leprabazillus auf künstlichen Substraten zu züchten oder Lepra auf Tiere, speziell auf das höchststehende, den Affen, zu übertragen.

Bei den Züchtungsversuchen erhielten die Forscher im allgemeinen Wachstum, der Regel nach aber nicht von säurefesten Bazillen, sondern von nicht säurefesten Mikroorganismen wechselnden Aussehens, die oft mit einander in den verschiedenen Fällen übereinstimmten. Da sie aber mithin nicht die



klassischen Eigenschaften besaßen, wurden sie natürlich nicht als echte Leprabazillen anerkannt. Indessen kam schließlich die Zeit, da nicht mehr alle sich dazu verstehen wollten, derartige Mikroorganismen einfach mit dem Ausdruck „Assoziationsbakterien" oder „zufällige Verunreinigungen" abzufertigen. Es entstand eine neue Richtung, die dem Lepramikroorganismus „neue Eigenschaften" zuerkennen wollte, eine Richtung, deren Anhänger meinten, daß das fragliche Bakterium außer der klassischen auch noch eine andere, eine nicht säurefeste Daseinsform habe. Mehrere der hervorragendsten Vertreter dieser neuen Ansichten, wie die Russen Barannikow und Kedrowski, der Deutsche Deycke, der Türke Reschad-Bei und die Engländer Beauchamp Williams und Bayon, machten experimentelle Versuche, nicht säurefeste, aus leprösem Material reingezüchtete Bakterienformen (im allgemeinen von diphtheroidem Typus) in säurefeste Bazillen überzuführen. Einige von diesen Forschern impften auch Tiere (kleinere Laboratoriumstiere) mit Kulturen solcher nicht säurefesten Bakterienformen und erhielten unter anderem Veränderungen in inneren Organen, die an Tuberkelknötchen erinnerten und meistens zahlreiche säurefeste Bazillen enthielten. Derartige Herde wurden aber von dem anderen Lager als „natürlich" oder „wahrscheinlich" durch Selbstinfektion der Tiere entstandene tuberkulöse Veränderungen erklärt.

Unter den wenigen Forschern, denen es gelungen ist, aus leprösem Material säurefeste Bazillen reinzuzüchten, hat in letzter Zeit der Amerikaner Duval durch Impfungen unter anderem an Affen, besonders bei einem von diesen, Veränderungen erhalten, die schwerlich anders zu deuten sein dürften als eine gelungene experimentelle allgemeine Infektion von Lepra, womit die Identität seines Bakteriums mit dem Leprabazillus bewiesen wäre. Aber auch diese Versuche, die die bisher einzigen[1]) gelungenen sein würden, lepröse Allgemeininfektion bei Affen zu erhalten, haben ihre starken Bezweifler gefunden. So sind z. B. Kritschewsky und Bierger, die serologische Untersuchungen mit Duvals Kultur angestellt haben, der Ansicht, daß die Kultur von Duval, soweit aus den zu ihrer Verfügung stehenden Leprafällen hervorgeht, keine Beziehung zur Ätiologie der Lepra hat.

Was die Versuche betrifft, auf Affen Lepra durch Impfungen mit Emulsion von leprösem Gewebe oder durch Implantation von leprös veränderten Gewebsstücken zu über-

---

[1]) Vielleicht ist es auch Rost in Indien gelungen, allgemeine Infektion bei einem mit seiner Kultur geimpften Affen zu erhalten (siehe unten).

tragen, so sind die meisten derselben vollständig mißglückt. Nur zwei Forscher, die zusammen in Tunis arbeitenden Charles Nicolle und Blaizot, haben (in den Jahren 1910 und 1911) Veränderungen erhalten, die in allen Hinsichten, auch bezüglich des Bazillenreichtums, mit menschlichen Lepromen übereinstimmen. Diese Veränderungen bestanden aus lokal an der Injektionsstelle hervortretenden Knötchen, deren größtes von der Größe einer kleineren Erbse war. Keinem einzigen Forscher ist es gelungen, einen größeren, mit typischer Lepromstruktur versehenen Knoten, wie beim Menschen, geschweige denn eine Allgemeininfektion zu erhalten.

So sieht also die Frucht aus, die die Bemühungen mehrerer Jahrzehnte getragen haben.

Angesichts dieser wenig glänzenden Resultate versteht man, daß jeder Stein von Wert ist, der zu den bisherigen im Baue der Leprabakteriologie, der, wie es scheint, nie fertig werden will, hinzugefügt werden kann. Ich habe mich daher trotz mancher Bedenken dahin entschieden, meine Erfahrungen in dieser Frage[1]) in einer Gestalt, die unabgeschlossen ist, doch hier vorzulegen.

Bevor ich zur Darstellung derselben übergehe, möchte ich meinen besonderen Dank Herrn Professor Dr. Alfred Pettersson für das Interesse aussprechen, mit dem er stets von den Resultaten meiner Arbeit Kenntnis genommen hat.

Dem Chefarzt des schwedischen Leproseriums in Järfsö, Herrn Dr. Halvar Åkerberg, der die Freundlichkeit gehabt hat, mir lepröses Material zur Verfügung zu stellen, sowie unserem Lepraspezialisten Herrn Medizinalrat Dr. Edvard Sederholm, der mir Auskünfte betreffs einiger der klinischen Symptome der Lepra gegeben hat, will ich auch an dieser Stelle herzlich danken.

Zu größtem Dank verpflichtet bin ich ferner dem Mitglied des schwedischen Reichtags, Herrn Direktor Melcher Lyckholm, dessen Entgegenkommen die Herausgabe dieser Arbeit in der vorliegenden Form ermöglicht hat.

I. Geschichtliches.

Ich will zunächst im folgenden eine Übersicht über die Versuche verschiedener Forscher, den Leprabazillus auf künstlichen Nährböden zu züchten, sowie über Impfversuche an Affen geben. In Bezug auf die ersteren werde ich nicht nur die Ergebnisse anführen, welche die Autoren selbst als gelungen angesehen haben, sondern auch einige für banale Verunreinigungen gehaltene Befunde, von denen man aber bei dem gegenwärtigen

[1]) Eine vorläufige Mitteilung darüber findet sich in Deutsch. med. Wochenschr., 1912, Nr. 38, p. 1784.

Stande unserer Kenntnis von dem Lepramikroorganismus sagen kann, daß sie wenigstens in einigen Fällen möglicherweise den Lepramikroorganismus selbst dargestellt haben.

Hansen machte bei verschiedenen Gelegenheiten zahlreiche Versuche, den von ihm bereits zu Anfang der 1870er Jahre in leprösen Veränderungen beobachteten und später, zuerst von Neisser, 1879, näher beschriebenen Mikroorganismus zu züchten. Diese Versuche mißlangen indessen. Von seinen Beobachtungen, besonders den 1873 beim Studium von Lepramaterial in feuchter Kammer gemachten, verdienen folgende hervorgehoben zu werden: Er sah ab und zu „gegliederte Fäden", einer seiner Zeichnungen nach an Streptokokkenketten erinnernd, ferner eine „Leptothrix", ein „Penicillium", „Konvolute von Monasketten" usw. Betreffs der gegliederten Fäden konnte er in einigen Fällen konstatieren, daß sie aus den von ihm besonders beschriebenen „braunen Elementen" (= Neissers „Globi") hervorwuchsen.

Hillairet und Gaucher (1880), die in leprösem Blut Bakterien antrafen, versuchten diese dadurch zu kultivieren, daß sie das Blut zwischen zwei Glasplatten aufbewahrten. Bei Untersuchung desselben 3 Wochen später fanden sie: „une grande quantité de monades isolées immobiles, des chaînes de monades articulées, des bâtonnets et même de longs filaments ramifiés, qui ne semblent pas segmentés en plusieurs articles et qui présentent tout à fait l'aspect des filaments de mycelium."

Neisser (1881 und 1886) legte Kulturen unter anderem in hohlgeschliffenen Objektträgern mit Blutserum, auf gelatiniertem Blutserum und gekochten Hühner- und Enteneiern an. In einigen Fällen konnte er feststellen, daß die ausgesäten Gewebsstücke nach einiger Zeit sich etwas vergrößert hatten. Doch, sagt er, „eine Kultivierung in Generationen ist mir nicht gelungen". Von Neissers Beobachtungen sei angeführt „das Auswachsen der Bazillen zu Fäden, welche etwa 4 mal so lang als ein gewöhnliches Stäbchen sind. Diese lagen in derselben Weise wie die gewöhnlichen Bazillen in Haufen zusammen, parallel oder sich unregelmäßig überkreuzend".

Bordoni-Uffreduzzi (1888) stellte mit verschiedenem Material von einer Lepraleiche Züchtungsversuche auf verschiedenen Substraten an. In einer recht großen Anzahl der Kulturen erhielt er „Reinkultur von Streptokokken". Nur in zwei Röhrchen (Pepton-Glyzerinserum), die mit Knochenmark geimpft waren, wuchs ein mit dem Leprabazillus morphologisch übereinstimmendes säurefestes Stäbchen. Dieses konnte außer dem gewöhnlichen Typus auch den „kokkenähnlicher Bazillen" zeigen; ferner kamen oft strahlenförmige Haufen von Bazillen mit keulenförmiger Anschwellung am peripheren Ende vor. Erst nach einiger Zeit mit der Kultur angestellte Tierversuche an Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen fielen negativ aus. Kultivierung von einem Leprom eines anderen Patienten her blieb „ohne Erfolg". Nur „Streptokokkenkolonien" wuchsen.

Beaven Rake (1888) unternahm eine Menge Züchtungsversuche



mit verschiedenem Material von insgesamt 19 Personen her. Als Substrat wandte er Serum von Leprösen, teils flüssiges, teils solidifiziertes, an. Nur einige wenige Röhrchen blieben ohne Wuchs. Dieser bestand in vier Fällen aus Stäbchen von einer gewissen Säurefestigkeit. In den übrigen Röhrchen fanden sich Kokken, Mikrokokken, Streptokokken, große und kleine Stäbchen, „common mould" usw., alles nicht säurefeste Elemente. Impfungen an Meerschweinchen mit Kultur ergaben negatives Resultat. B. R. bemerkt bezüglich seiner Versuche: „I think that probably all the growths I observed were due to accidental contamination".

Babes gelang es Anfang 1889, aus Knötchen in drei Fällen von Lepra tuberosa nicht säurefeste Stäbchen von Diphtherideentypus reinzuzüchten. Später noch von 9 weiteren Fällen (die Gesamtzahl der untersuchten Fälle betrug also 12) denselben Mikroorganismus. Oft beobachtete er Verästelungen an demselben. Ferner erhielt B. bei seinen Züchtungsversuchen bisweilen in Kultur, wie das von ihm so oft in leprösen Gewebsveränderungen konstatiert worden war, Streptokokken, Staphylokokken usw. Es gelang ihm, aus den Diphterideen einen Stoff darzustellen, der sowohl bei Leprösen als bei Tuberkulösen fieberartige Reaktionen auslöst. Serodiagnostische Versuche lieferten ihm keine Beweise betreffs des fraglichen Bakteriums. Noch so spät wie 1911 fühlt sich Babes nicht völlig überzeugt von der Identität seiner Diphtheridee mit dem Lepramikroorganismus.

Gianturco (1889) erhielt auf Glyzerinagar, mit Material von einem Hautleprom her, Kultur eines Bazillus, der vollkommen dem Bordoni-Uffreduzzis glich. Doch fand G., daß derselbe einen leichten Grad eigener Beweglichkeit besaß.

Campana (1891) gelang es, ein obligates anaërobes Stäbchen zu züchten, das morphologisch vollständig dem Leprabazillus glich. Es war jedoch nicht säurefest. In älteren Kulturen und auf weniger günstigem Substrat wurden außerdem Diplokokken und kokkenähnliche Körperchen angetroffen, die Verf. als Degenerationsprodukte ansieht. Seine damals und später angestellten Tierimpfungen fielen alle negativ aus. 1910 äußert sich C. folgendermaßen: „Das Ergebnis aller bisherigen Untersuchungen, betreffend die Übertragbarkeit der Lepra auf Tiere, ist also folgendes: 1. Die Lepra ist auf Tiere nicht übertragbar."

Kanthack und Barclay (1891) stellten Züchtungsversuche mit Lepromgewebe von 3 Fällen her an. Von dem einen Falle wurde nur „contamination with Staphylococcus albus" erhalten; von den beiden anderen her Wachstum eines dem Leprabazillus ähnlichen Stäbchens. Es war gramfest, aber nicht säurefest. „The bacilli, as might have been exspected, showed, in a hanging drop, sluggish spontaneous movements." Die Verff. meinten in ihrem ersten Aufsatz, daß sie den Leprabazillus reingezüchtet hätten; in einem kurz darauf erschienenen erklärten sie indessen, nicht mehr an dieser Ansicht festzuhalten.

Wnukow (1892) beschäftigte sich während der Zeit Dez. 1890 bis April 1891 mit Kulturversuchen, bei denen er verschiedenes lepröses



Material, wie Leprome, Pemphigusblasen, Knochenmark, Milz, anwandte. Betreffs der Resultate bemerkt er: „Meistenteils entwickelte sich auf Blutserum eine weiße Kultur, welche bei mikroskopischer Untersuchung sich als Staphylococcus pyogenes albus erwies, oder aber eine bei durchfallendem Lichte leicht gelblich-grauliche". Diese letztere Kultur bestand aus sehr dünnen, kurzen, nicht säurefesten Stäbchen. Kultur von säurefesten Bazillen zu erhalten gelang nicht.

Ducrey (1892) züchtete aus Lepromgewebe anaërob einen mit dem Leprabazillus morphologisch im großen und ganzen übereinstimmenden Bazillus. Er war gramfest, nicht aber völlig säurefest. Außer den gewöhnlichen Stäbchen kamen Anordnungen in Ketten sowie kokkenähnliche Bildungen in Rosenkranzform vor. Kaninchen- und Meerschweinchenimpfungen blieben resultatlos. Bei Vergleich erwies sich der Bazillus als völlig mit Campanas anaëroben Stäbchen übereinstimmend.

Wolters (1893) erhielt auf Glyzerinagar nach 21 Tagen in einem Falle (von einem Leprom her) eine glasige Kultur, die säurefeste Bazillen enthielt, deren Enden größerenteils verdickt waren. Sie ließen sich nicht in eine neue Generation fortleiten. Verf. meint selbst, daß es wahrscheinlich nur die ausgesäten, degenerierten Bazillen, kein Wuchs war.

Beaven Rake, Buckmaster und Thomson, Leprosy Commission in India (1893). Von Serum her, das aus künstlich hervorgerufenen Blasen über Lepromen entnommen war, erhielten die Verff. nach einer besonderen Methode Reinkultur von säurefesten, dem Leprabazillus völlig ähnlichen Stäbchen. Die Säurefestigkeit ging jedoch in späteren Generationen zum größten Teile verloren. Ferner von Lepromgewebe her einen breiten, säurefesten Bazillus mit Vakuolen in seinem Inneren; von einem anderen Leprom her einen feineren, säurefesten Bazillus, umgeben von einer breiten, durchsichtigen Schleimhülle. Tierversuche mit Kulturen an Affen, Kaninchen und Hunden fielen negativ aus. Die Verff. wollen nicht behaupten, den Leprabazillus selbst, sondern nur einen diesem ähnlichen reinkultiviert zu haben.

E. Levy (1897) säte auf mit Blut eines Leprakranken bestrichenes Glyzerinagar Lepromgewebe aus einem Knoten an demselben Individuum. Es wuchs ein nicht recht säurefester, aber gramfester Mikroorganismus. Derselbe zeigte schlanke Stäbchen, oft mit kolbenförmigen Endanschwellungen (an die lange Form des Diphtheriebazillus erinnernd). Auch wies er verzweigte, Y-förmige Typen auf. Geimpfte Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen zeigten keine Veränderungen. Verf. will nicht behaupten, den echten Hansenschen Bazillus reingezüchtet zu haben.

Czaplewski (1898) züchtete auf koaguliertem, glyzerinisiertem Schafblutserum aus dem Nasensekret eines Leprapatienten einen an den Leprabazillus erinnernden Mikroorganismus. Derselbe wurde später in Reinkultur erhalten und auf verschiedenen Substraten fortgeleitet. Er war gramfest und zeigte in jungen Kulturen einen ziemlich hohen Grad von Alkohol- und Säureresistenz; er besaß großen Polymorphismus je nach verwendetem Substrat, Alter, Färbung usw. Unter anderem kamen



kurze Stäbchen, Stäbchen mit kolbig aufgetriebenen Enden, gabel- und Y-förmig verzweigte Bildungen vor. Tierversuche mit Kultur an Meerschweinchen, Mäusen, Kaninchen und Katzen fielen negativ aus. Als Verunreinigung erhielt Verf. Wuchs von Staphylococcus aureus sowie zur B. Friedländergruppe gehörigen Stäbchen.

Spronck (1898) gelang es, von zwei Leprafällen her, in dem einen von Leprom und Knochenmark, in dem anderen von Leprom her, auf glyzerinisierter Kartoffel Kultur eines Stäbchens mit gewissem Polymorphismus zu erhalten. Es ähnelte teils Leprabazillen, teils Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen. Entfärbte sich nach Koch-Ehrlich schneller als der Leprabazillus. Ferner wurde es stark durch Serum von Leprakranken agglutiniert. Keine Pathogenität für Meerschweinchen, Kaninchen, Mäuse, Katzen und Tauben.

Teich (1899) züchtete aus verschiedenem Material von 5 Leprafällen her einen gramfesten Mikroorganismus mit starkem Polymorphismus, der nach der Ansicht des Verf. von den verschiedenen Substraten abhing. Von verschiedenen Typen werden erwähnt: ein „Haufwerk" von Kokken und Stäbchen von wechselnder Länge, ferner Stäbchen ähnlich dem typischen Leprabazillus, an Diphtheriebazillen erinnernde Stäbchen, dicke, wurmförmige Bildungen. Wenigstens einige Formen zeigten einen gewissen Grad von Säurefestigkeit, indem sie nach Färbung mit Karbolfuchsin Entfärbung mit 3%igem Salzsäure-Alkohol etwa 10—15 Sekunden lang ertrugen.

Carrasquilla (1899) wandte geronnenes Menschenserum als Substrat an und erhielt auf demselben nach Saat von Lepromsaft Kultur eines, zwei Entwicklungsstadien aufweisenden, säurefesten Mikroorganismus. Dieser zeigte, nachdem er einige Zeit in Bouillon gewachsen war, Eigenbewegung. Pferde wurden mittelst des fraglichen Bakteriums immunisiert. Mit deren Serum behandelte Leprapatienten zeigten Reaktion.

Barannikow teilt während der Jahre 1899—1901 in einigen sehr kurz gefaßten Mitteilungen die Ergebnisse seiner Untersuchungen über das Verhalten des Lepramikroorganismus teils auf künstlichen Substraten, teils in Lepromgewebe mit. Eine ausführlichere Beschreibung ist seitdem nicht erschienen, was um so bedauerlicher ist, als Barannikows Untersuchungen vielleicht zu den wertvollsten gehören dürften, die jemals auf diesem Gebiete angestellt worden sind. Aus verschiedenem Material von einigen Leprafällen her gelang es ihm, Kultur eines Stäbchens zu erhalten, das in einigen Stadien Säurefestigkeit zeigte. Das Stäbchen ähnelte einerseits dem Tuberkelbazillus, andererseits dem Diphtheriebazillus. Durch seine Studien über den Lepramikroorganismus in Kultur und in Lepromgewebe ist Verf. zu der Überzeugung gekommen, daß der Lepraerreger einen sehr komplizierten Entwicklungszyklus aufzuweisen hat. B. teilt ihn in 11 säure-alkohol-feste Grundtypen mit vielen Übergangsformen ein. Die meisten dieser Typen bestehen aus stäbchen- und kokkenähnlichen Bildungen mit Kombinationsformen zwischen ihnen. „In einem seiner Entwicklungsstadien verliert der Mikroorganismus voll-



ständig die Fähigkeit, die Imprägnierung mit Fuchsin (Ziehl-Neelsen) sogar bei Entfärbung mit 1%iger Schwefelsäure beizubehalten." In den letzten Phasen seiner Entwicklung nimmt der Lepramikroorganismus cladothrix (actinomyces)-artige Formen an. B. hat mit Kultur auch experimentelle Untersuchungen an Tieren angestellt. So erwähnt Kedrowski in seiner Abhandlung (1910), daß Barannikow einem Kaninchen in die vordere Augenkammer Kultur einer säureempfindlichen Unterart der Leprabazillen geimpft und nach einiger Zeit die Bazillen sowohl im Auge als in den inneren Organen in mehr säurefestem Zustande gefunden haben soll.

Scholtz und Klingmüller (1900) verwendeten Material von 5 jungen Fällen von ausgesprochener Lepra tuberosa. Kulturversuche auf verschiedenen Substraten wurden angestellt. Sie erhielten keinen Wuchs von säurefesten Bazillen, als „Verunreinigung" aber Diphtherideen, Staphylokokken, Sarzinen usw.

Puschtiwoi (1900) züchtete von einem Lepra tuberosa-Falle her einen Mikroorganismus auf Kartoffelsaft. Eine Beschreibung desselben findet sich in dem kurzen Referate in Lepra Bibliotheca Internationalis nicht. Es ist mir nicht gelungen, die russische Originalarbeit zu erhalten.

Kedrowski (1901) wandte bei seinen Kulturversuchen vorzugsweise wässeriges Extrakt von Plazenta, konsolidiert mittelst Agar, an. Auf derartigem Substrat gelang es ihm, aus verschiedenem leprösen Material (von 3 Fällen her), wie Leprom, Blut, Follikelinhalt (bei Folliculitis leprosa), mehrere Sorten Bakterien zu züchten. In zweien der Fälle bestanden diese aus kleinen, kurzen, diphtheroiden Stäbchen, die morphologisch sehr an den Leprabazillus erinnerten. Bei fortgeleiteter Kultur zeigten sie je nach dem angewandten Substrat, dem Alter der Kultur usw. bedeutenden Polymorphismus. So kamen diplokokkenähnliche Typen, lange, unregelmäßig gebogene Stäbchen u. a. vor. Von dem dritten Falle her wurde Wuchs außer von kurzen, den erstgenannten ähnlichen Stäbchen auch von strahlenpilzartigen Bildungen erhalten, von denen einige Verzweigungen, andere keine solche aufwiesen.[1]) Sämtlichen reingezüchteten Mikroorganismen gemeinsam war, daß sie nicht dieselbe Säurefestigkeit wie der Leprabazillus in Geweben besaßen. Besonders in jüngeren Kulturen konnten einige derselben jedoch sich ziemlich säureresistent zeigen. Bei den verzweigten Typen traf man bisweilen Exemplare an, bei denen ein Teil des Bakteriums blaugefärbt war, ein anderer Teil eine Mischung von Blau und Rot zeigte. Mit Kultur von dieser verzweigten Art in einer älteren Generation, „der fast gänzlich säurebeständige Eigenschaften fehlten", impfte Verf. ein Kaninchen, erst intrazerebral und ein Jahr später in der Bauchhöhle. Bei der Sektion, $1^1/_2$ Jahre nach der ersten Impfung, wurde ausgebreitete Verdickung der Pia mater des Rückenmarks und tuberkelähnliche Knötchen im Wurmfort-

[1]) Später züchtete K. von einem vierten Falle ein mit dem Leprabazillus morphologisch übereinstimmendes aber nicht säurefestes Stäbchen.



satz des Blinddarms angetroffen. Mikroskopisch außerdem Knötchen in den meisten inneren Organen. Sämtliche Neubildungen bestanden aus epitheloiden Zellen. Überall wurden säurefeste Bazillen angetroffen, im allgemeinen intrazellulär, und an einigen Stellen, wie in der Pia mater, in großen Massen. Aus den verschiedenen Organen wurden teils säurefeste, teils nicht säurefeste Mikroorganismen reingezüchtet. Mit Kulturen von diesen wurden zahlreiche Kaninchen und weiße Mäuse auf verschiedene Weise geimpft. Diese Tierversuche, die wie der ersterwähnte sich in des Verf.'s großer Arbeit von 1910 beschrieben finden, ergaben als Resultat disseminierte Knötchen in den inneren Organen, mikroskopisch bei einigen Tieren ähnlich Tuberkulose; bei anderen mit großen, bisweilen vakuolisierten Zellen, die zahlreiche säurefeste Bazillen enthielten wie bei menschlicher Lepra. Kedrowski meint, daß der Lepramikroorganismus aller Wahrscheinlichkeit nach zu der Streptothrix- oder Aktinomyzesgruppe zu rechnen ist, und daß er sowohl säurefeste als nicht säurefeste Lebensformen aufweist. Auf künstlichen Substraten wächst er der Regel nach in den letzteren Formen, und in den Tierorganismus eingespritzt, vermag er zu großem Teile seine säurefesten Eigenschaften zu restituieren.

Zenoni (1902, 1904) verwendete als Substrat vorzugsweise bei 55° inaktiviertes Serum von Leprapatienten. Es gelang ihm, aus verschiedenartigem leprösen Material Kultur eines polymorph wachsenden Mikroorganismus zu erhalten, der bis zu einem gewissen Grade säurefest, sowie gramfest war. Außer an Diphtheriebazillen erinnernde Typen wies er unter anderem streptokokkenähnliche Ketten und Pseudosporen auf. An einer Stelle spricht der Verf. von „l'associazione di diversi altri microorganismi, quali numerosi cocchi, protei, leptothrix, blastomiceti" usw. Bei mit Z.'s Mikroorganismus geimpften weißen Mäusen entwickelten sich längs dem Stichkanal Veränderungen, die mit säurefesten Bazillen angefüllte Zellen aufwiesen.

F. Levy (1902) züchtete aus Leprommaterial auf roter Rübe einen Mikroorganismus, der, auf Glyzerinbouillon übergeführt, sich als ein teils dem Tuberkelbazillus, teils dem Diphtheriebazillus ähnelndes Stäbchen erwies.

Van Houtum (1903) benutzte als Substrat vorzugsweise eine aus dem ceylanischen Fisch Cybium guttatum bereitete Bouillon. Es gelang ihm, aus Leprommaterial ein dem Hansenschen Bazillus morphologisch ähnliches Stäbchen reinzuzüchten. Es war jedoch weder säure- noch gramfest, gab aber mit Serum von Leprakranken Pfeiffer-Bordets Reaktion. Der Verf. glaubte zuerst den Leprabazillus reingezüchtet zu haben, nach neuen kulturellen Studien hat er indessen diese Ansicht aufgegeben.

Güberts (1903) in russischer Sprache veröffentlichte Arbeit ist mir nicht zugänglich gewesen. Aus dem Referat in Baumgartens Jahresbericht und aus Kedrowskis Abhandlung (1910) geht hervor, daß G. aus Lepromen von zwei Patienten her ein diphtheriebazillenähnliches

Stäbchen reingezüchtet hat. Dasselbe war bis zu einem gewissen Grade säurefest und konnte kolbige Anschwellungen an den Enden sowie sogar Verzweigungen aufweisen. Von einigen mit Kultur geimpften Meerschweinchen und Kaninchen erhielt ein Tier von jeder Sorte unter anderem kleine Knötchen im Oment, die beim Kaninchen zahlreiche, beim Meerschweinchen eine geringe Zahl säurefester Bazillen enthielten.

Auch betreffs Klitins (1903), gleichfalls der russischen Literatur angehörender Arbeit muß ich mich auf Kedrowski stützen. Verf. isolierte in drei Leprafällen aus Hautknoten Stäbchen, „die teilweise den diphtheroiden Bazillen, teilweise einigen Vertretern der Gruppe von säurefesten Bakterien ähnlich waren". Die Bazillen waren bis zu einem gewissen Grade säurefest. Mit Kulturen von seinen Bakterien stellte K. auch Tierversuche an. Mit derartigem Material geimpfte Kaninchen und Meerschweinchen bekamen unter anderem kleine Herde in Leber und Milz. Säurefeste Bazillen wurden teils spärlicher, teils reichlich, unter anderem in runden Haufen, die an Neissers „Globi" erinnerten, angetroffen.

Karliński (1903) züchtete aus Lepromen in 8 Fällen im Serum von auf der Haut Lepröser mittels Emplastrum Euphorbiae aufgezogenen Blasen einen schlanken Bazillus, der sich bis zur 6. Generation (etwa 7 Monate) als völlig alkohol-säurefest zeigte. Tierversuche mit demselben fielen negativ aus.

Rost (1904, 1905) rechnet den Leprabazillus zu einer Gruppe Bakterien, die er „a-chloric" nennt, da sie Chlorsalze scheuen. Er wandte in Übereinstimmung damit Substrate an, aus denen diese extrahiert worden waren, wie Destillat von Fleischextrakt, dialysiertes Agar und dialysierte Fischbouillon. Auf derartigen Substraten erhielt er leicht Wuchs eines säurefesten Stäbchens. „Over 300 cultivations having been made". Das Stäbchen kann gleich dem Tuberkelbazillus in langen verzweigten Fäden auswachsen. Aus seinem Bazillus stellte R., im großen und ganzen auf dieselbe Weise wie bei Kochs Alttuberkulin, ein Toxin, genannt „Leprolin", dar, das an einer Menge Leprapatienten geprüft wurde. In einer ganzen Reihe von Fällen wurden bedeutende Besserungen erzielt. Weiter züchtete R. (nach Bayon) im Jahre 1910 aus leprösem Material eine Streptothrix. Betreffs R.'s Impfversuche mit Kultur an Affen siehe unten.

Frank Tidswell (1904) säte Material von einem jungen, sehr bazillenreichen Leprom her in Rostsches Fleischbouillondestillat. Er erhielt Wuchs von Mikrokokken „and an occasional acid-fast bacillus having the characters of B. leprae". Die säurefesten Bazillen konnten nicht fortgeleitet werden. Verf. hält sie für die aus dem Leprommaterial übertragenen.

Deycke-Pascha und Reschad-Bei (1905) erhielten aus drei Lepromen eines Patienten mit schwerer Lepra tuberosa Reinkultur einer und derselben säure- und alkoholfesten Streptothrixart. Erster Wuchs in physiologischer NaCl-Lösung. Danach Fortleitung auf den meisten gewöhn-

lichen Substraten. In einigen älteren Kulturen zeigte sich ein weißer, „mehltauartiger" Staub, der mikroskopisch ovaläre, säurefeste, konidienähnliche Bildungen aufwies. Die Säurebeständigkeit der Streptothrixart war nicht absolut. Sie variierte nach Alter, Substrat usw. Teils mit lebender Kultur, teils mit auf analoge Weise wie Kochs Neutuberkulin dargestelltem Vakzin erzielten die Verff. bei einigen Patienten Rückgang verschiedener lepröser Veränderungen. Betreffs der reingezüchteten Streptothrixart bemerken die Verff.: „Daß sie nicht identisch mit dem Lepraerreger ist, darüber kann wohl kaum ein Zweifel bestehen". Ferner: „Es lag uns nahe anzunehmen, daß die von uns isolierte Streptothrixart insofern mit dem eigentlichen Leprabazillen in genetischem Zusammenhang stand, daß sie einen atavistischen Rückschlag auf eine ehemalige, vielleicht saprophytische, einer höher organisierten Pilzform angehörige, entwicklungsgeschichtliche Vorstufe bedeute, welche durch parasitäre Anpassung an den menschlichen Körper den bazillären Charakter des Lepraerregers angenommen hat."

Außerdem erhielten die Verff. von 9 Leprafällen her (30 Lepromen sowie Blut von einem Falle) Reinkultur einer und derselben, bis zu einem gewissen Grade säurefesten Diphtheridee. Sie erblicken in dieser die saprophytische Wuchsform des Lepramikroorganismus auf künstlichem Substrat. Mittelst verschiedener Verfahren, unter anderem durch Kultur in Sahne und auf mit Frauenmilch bestrichenem Gehirnagar, gelang es den Verff., die Diphtheridee dazu zu bringen, vollständige Säurebeständigkeit anzunehmen.

Weil (1905) züchtete aus jungen, bazillenreichen Lepromen auf verschiedenen Ei- und Serumsubstraten einen dem Leprabazillus morphologisch ähnlichen säure- und gramfesten Bazillus. Eine zweite Generation konnte Verf. nicht erhalten.

Charles Nicolle (1906) erhielt mit Gewebe von jungen, bazillenreichen Lepromen auf verschiedenartigen Substraten, wie koaguliertem Kaninchenserum, Gehirnagar und Eigelbagar, beginnenden Wuchs von säurefesten Bazillen. Eine zweite Generation gelang es nicht zu erhalten.

Clegg (1909). Aus dem Umstande, daß der Leprabazillus in den menschlichen Veränderungen überwiegend intrazellulär liegt, zog C. den Schluß, daß der Leprabazillus wahrscheinlich seine Nahrung aus den Zellprodukten bezieht. Er versuchte demgemäß sich ein Substrat zu verschaffen, das so viel wie möglich mit den natürlichen Verhältnissen übereinstimmte. In der Amöbe fand er eine mit Protoplasma und Kern versehene Zellenart, die den Vorteil besaß, sich kultivieren zu lassen. Auf Kulturen verschiedener Sorten von Amöben, die eine Zeitlang mit für die Existenz der Amöbe notwendigen Symbiosebakterien, u. a. Vibrio cholerae, zusammen gewachsen waren, übertrug Verf. Lepramaterial. Auf diese Weise erhielt er Wuchs von säurefesten, gramfesten Stäbchen. Sie wurden dann durch Erhitzen der Mischung auf 60° C während 1/2 Stunde in Reinkultur gebracht. Die Stäbchen sahen morphologisch wie der Leprabazillus aus. Außerdem fanden sich einige kleine, kokkenähnliche Formen.



Bei subkutaner Injektion an Meerschweinchen erhielt Verf. lokale Veränderungen, die sowohl makroskopisch als mikroskopisch wie menschliche Lepra aussahen.

Serra (1909) kultivierte von einigen Fällen von Lepra tuberosa her anaerob ein nicht völlig säurefestes und der Gramschen Färbemethode widerstehendes, dünnes Stäbchen. Agglutinations- und Komplementbindungsversuche fielen positiv aus. Impfungen mit Kultur in die vordere Augenkammer bei Kaninchen resultierten in lokalen Knötchen, die lepröse Struktur zeigten.

Shiga (1909) züchtete aus Lepromgewebe auf mit menschlichem Blutserum versetztem Kartoffel-Glyzerinagar einen nicht säurefesten, diphtheroiden Mikroorganismus.

Currie, Brinckerhoff und Hollmann (1910) gelang es, säurefeste Bazillen aus leprösem Gewebe auf dieselbe Weise wie Clegg zu züchten.

Twort (1910) ging von dem Gedanken aus, daß der Leprabazillus zum Aufbau seines Protoplasmas dieselben chemischen Produkte braucht wie der mit ihm verwandte Tuberkelbazillus. Er wandte daher ein Eisubstrat an, versetzt mit einer gewissen Menge abgetöteter Tuberkelbazillen, die ja in ihrem Körper die nötigen Substanzen in fertig gebildetem Zustande enthalten mußten. Auf derartiges Substrat impfte er unter anderem Nasensekret von einem Leprapatienten, das vorher mit 2%iger Erikolinlösung behandelt worden war, um die anderen Bakterien zu töten. Verf. erhielt Wuchs eines säurefesten, an den Leprabazillus morphologisch völlig erinnernden Stäbchens, das auf dem fraglichen Substrat, nicht aber auf den gewöhnlichen fortgeleitet werden konnte.

Duval (1910—1912) stellte Kulturversuche mit verschiedenem leprösem Material an, zuerst mit Modifikationen der Cleggschen Amöbenmethode und dann auf einer Menge Substraten, die die Endprodukte des Eiweißmoleküls, Aminosäuren, enthielten, welch letztere nach D.'s Ansicht notwendig für den ersten Wuchs des Leprabazillus außerhalb menschlichen Gewebes sind. Aminosäuren erhielt er in dem Substrat unter anderem teils 1. indirekt durch Zusatz von Fäulnis- und anderen Bakterien mit dem Vermögen, die geimpften Gewebsstücke zu spalten, teils 2. dadurch, daß er mit Stoffen wie Tryptophan, Zystein und Leuzin verschiedene Substrate, wie Agar, reife Bananenscheiben (diese hatten außerdem den Vorteil, eine Substanz zu sein, in der ein ordentlicher Oxydationsprozeß stattfindet), tränkte. Auf diese Weise gelang es ihm, Kultur eines ganz säurefesten, gramfesten Stäbchens zu erhalten, das im großen und ganzen morphologisch mit dem Leprabazillus übereinstimmte. Einige kokkenähnliche Formen, auch diese säurefest, kamen gleichfalls vor. Betreffs der von anderen Autoren gemachten Funde nicht säurefester Mikroorganismen bei Kulturversuchen mit dem Leprabazillus äußert sich D. folgendermaßen: „Undoubtedly the non acid proof cultures that have been described by some observers are extraneous microorganisms and not B. leprae." Eine Menge Versuche, mittelst Kultur

Lepra auf Tiere zu übertragen, führte D. teils allein, teils zusammen mit Gurd aus. Meerschweinchen bekamen nach wiederholten Injektionen (subkutan und intraperitoneal) disseminierte Knötchen, wie bei Tuberkulose. Die größeren Herde waren käsig, goldgelb, die kleineren grauweiß, fest. Die Knötchen bestanden aus mononukleären Zellen, außer epithelioiden, gefüllt mit Massen von Leprabazillen. Auch weiße Mäuse und japanische Tanzmäuse bekamen Knötchen in den inneren Organen. Pferd, Ziege u. a. Tiere zeigten lokale Herde. Betreffs der Versuche D.'s an Affen siehe näheres unten.

Couret (1911) prüfte Duvals Bazillus an einer Menge kaltblütiger Tiere, wie Fröschen, Schildkröten, Schlangen und Fischen, und es gelang ihm, bei einigen derselben Veränderungen zu erhalten, die seiner Ansicht nach leprös waren.

Beauchamp Williams (1911) stellte eine Menge Kulturversuche mit Material von 5 Leprafällen her an. Er zieht aus seinen Versuchen folgenden Schluß: Der Lepramikroorganismus, „the Streptothrix leproides", ist extrem pleomorph. Er tritt auf 1. als eine nicht säurefeste Streptothrix, 2. als ein nicht säurefester diphtheroider Bazillus, der, in Wirklichkeit eine Streptothrix, imstande ist, unter gewissen Bedingungen säurefest zu werden, 3. als eine säurefeste Streptothrix, 4. als ein säurefester Bazillus, der „the broken down stage" einer Streptothrix ist. Die Streptothrixart ist gramfest. Die nicht säurefesten Bazillen können in säurefeste unter anderem durch Kultur zusammen mit Reinkultur von Amöben übergeführt werden. Nach 48 Stunden waren diese voll von säurefesten Bazillen. Meerschweinchen, subkutan mit Kultur des Mikroorganismus in säurefestem Stadium geimpft, bekamen in einigen Fällen außer Verdickung an der Injektionsstelle vergrößerte Lymphdrüsen „in various parts" und Knötchen im Oment. In sämtlichen Bildungen sowohl extra- als intrazellulär liegende Kokkobazillen. Mit aus den säurefesten Formen des kultivierten Mikroorganismus dargestelltem Vakzin gelang es W., bei einigen Leprapatienten Besserungen zu erzielen.

Bayon (1911) züchtete aus Lepromen von zwei Leprafällen eine Diphtheridee mit einer gewissen Säurebeständigkeit. Außerdem erhielt er in Kultur ein mit dem Leprabazillus morphologisch identisches, säurefestes Stäbchen. Ferner kultivierte B. eine überhaupt nicht säurefeste Streptothrix. Ratten injiziert, zerfiel dieselbe in säurefeste Stäbchen von diphtheroidem Typus. Sowohl die erstgenannte Diphtheridee als die Streptothrixart verursachten bei den Ratten lepröse Veränderungen. Besonders wurde die Tunica testis als Injektionsstelle benutzt. Durch Komplementbindungsreaktion gelang es dem Verf., einen Beweis für die Beziehung des kultivierten Mikroorganismus zur Leprakrankheit zu erbringen.

Marchoux (1911) impfte Ratten subkutan mit Nasenschleim von Leprösen und traf dann in dem Inhalt daselbst gebildeter Abszesse große Büschel von säurefesten Bazillen an. Es gelang ihm, diese ein paarmal in unreiner Kultur auf einigen von ihm verwendeten Nährböden zu erhalten.



Currie, Clegg und Hollmann (1912) setzten die Kulturversuche nach Cleggs Methode fort. Es gelang ihnen, von einer ganzen Reihe von Leprafällen her einen an den Leprabazillus erinnernden säurefesten Bazillus zu züchten. Sie studierten ihn eingehend auf verschiedenen Substraten. Serum von Pferd, immunisiert mit dem fraglichen Mikroorganismus, ergab ziemlich starke Agglutination mit dem Bazillus.

Duval und Wellman (1912) züchteten unter anderem auf einem Extrakt von menschlicher Plazenta enthaltenden Substrat mit Leichtigkeit von leprösem Gewebe herstammende säurefeste Bazillen. Deutlicher Wuchs schon nach 5—7 Tagen. Sie erhielten außerdem bei ihren Züchtungsversuchen von einem Fall her Wuchs einer nicht säurefesten Diphtheridee, die der Kedrowskis ähnelte.

Den ebenerwähnten Autoren nach sollen ferner im Jahre 1912 säurefeste, von leprösem Material herstammende Bazillen in Kultur von Rivas in Philadelphia, Thompson in Australien, Wellman in Kalifornien „and by other workers in Hawaii" erhalten worden sein.

Nakano (1912), der Leichen von japanischen Hausratten und Meerschweinchen mit leprösem Material impfte, glaubt Vermehrung der Leprabazillen (auch in verzweigten Formen) erhalten zu haben.

Laut Referat in Zentralbl. f. Bakt. 1913 haben die in Indien arbeitenden Liston und Williams (1912) von einer leprösen Milz her Reinkulturen einer Streptothrix erhalten, die auf einigen Substraten als säurefester, auf anderen als nicht säurefester Bazillus wuchs. Sie zeigte im übrigen großen Polymorphismus, indem sie als Kokken, Stäbchen und Streptothrixfäden auftrat. Mit Kultur geimpfte Meerschweinchen erhielten lokale Herde, die zu überwiegendem Teile intrazellulär liegende, säurefeste Kokkobazillen enthielten.

Machow (1913) stellte eingehende Kulturstudien über einen von Kedrowskis Stämmen an (den in dessen Arbeit 1910 als „säurebeständige Unterart" bezeichneten). Ferner erhielt er bei einer Menge mit dieser Kultur geimpfter weißer Mäuse und Kaninchen unter anderem generalisierte Knötchen in einer ganzen Reihe innerer Organe. Die Veränderungen waren aus großen endothelialen Zellen aufgebaut, die oft massenhaft säurefeste Bazillen enthielten.

Außer den jetzt angeführten Züchtungsversuchen sei noch erwähnt, daß (nach Bayon) Sticker und Dieudonné 1897 aus leprösem Material säurefeste Stäbchen gezüchtet haben sollen. Nach Jadassohn glaubt Francisco I Vildosola Leprabazillen kultiviert zu haben; Shibayama & Murata und Kino haben Diphtherideen gezüchtet. Bezançon, Griffon und Leredde ist es in mehreren Fällen gelungen „à obtenir sur sang gélosé une multiplication des bacilles ensémencés et même, dans un cas, la formation d'une colonie formée d'un bacille prenant le Ziehl et ayant les mêmes caractères que le bacille de Koch dans les cultures."

Wir kommen nun zu der experimentellen Übertragung der Lepra auf die höchststehenden Tiere, die Affen. Bevor ich in



dessen dazu übergehe, will ich im Vorbeigehn einige der angestellten Impfversuche mit leprösem Material an einer noch höheren Art, dem Menschen, erwähnen. Derartige Impfversuche an Menschen sind von mehreren Ärzten vorgenommen worden. Die meisten gehören der vorbakteriologischen Zeit an und sind von Forschern ausgeführt worden, die von der Nichtkontagiosität der Lepra überzeugt waren.

So impfte während der Jahre 1844—1858 der Mann, den Leloir „le vénérable X" nannte (= der große Danielssen), „cherchant la cause de la lèpre qu'il étudiait avec cet acharnement qui nous a valu ses magnifiques travaux, persuadé en outre de la nature non contagieuse du mal (mais ne voulant pas néanmoins faire aux autres ce qu'il n'aurait pas voulu qu'on lui fît à lui-même)", zuerst wiederholt vergebens sich selbst mit leprösem Material und dann mit ihrer Zustimmung 20 andere Menschen, alle mit negativem Erfolg.

Profeta impfte 1868 und 1875 sich selbst, einen anderen Arzt, Dr. Cagnina, und 8 andere Menschen gleichfalls ohne Erfolg.

Negativ fielen auch Bargillis und Jitschs Inokulationsversuche aus.

Arning impfte 1884 einen auf den Sandwichinseln zum Tode verurteilten Verbrecher Keanu. Dieser erkrankte etwa vier Jahre später an ausgesprochener Lepra tuberosa. Indessen hatte Keanu einen leprösen Sohn und zwei andere leprakranke nahe Verwandte, weshalb der Einwand stets erhoben werden kann, daß K. bereits vor der Impfung infiziert gewesen ist.

Geldona ist es dagegen gelungen, auf das Kind eines Eingeborenen Lepra durch Impfung zu übertragen.

Von den bisherigen Versuchen, mit Emulsion leprösen Materials oder Implantation lepröser Gewebsstücke auf Affen Lepra zu übertragen, sind die meisten ganz mißlungen. Nur einige Forscher berichten über einigen Erfolg.

Tedeschi (1893) implantierte in den Meningealraum des Rückenmarks eines Affen Stückchen von Lepraknoten. Eine Woche später ging das Tier ein. Das Rückenmark war auf eine ziemlich lange Strecke wie eingehüllt in eine rotgelbe, weiche, aus Rund- und epithelioiden Zellen aufgebaute Masse, in welcher, wie auch in der Zerebrospinalflüssigkeit, zahllose Leprabazillen entdeckt wurden.

Babes und Kalindero führten subkutan in die Wange eines Makakus Stückchen von Lepraknoten ein. An dieser Stelle entstand nach einem Monate ein Knoten. Dieser, doppelt so groß wie das eingepflanzte Stück, wies die Charaktere eines Lepromes auf. In seiner Umgebung, namentlich längs der Gefäße und der Lymphspalten, waren mikroskopische Knötchen aufgetreten, in welchen freie oder in Endo- oder Perithelien



eingeschlossene Leprabazillen gefunden wurden. Das Versuchstier ging nach ungefähr 3 Monaten, angeblich an Tuberkulose, zugrunde.

Babes äußert sich über ihren Erfolg folgendermaßen: „Es bleibt wohl fraglich, ob es sich um eine wirkliche progressive Vermehrung der Leprabazillen oder mehr um passiv in das wuchernde Gewebe verschleppte Bazillen aus dem implantierten Gewebsstücke gehandelt habe."

Charles Nicolle impfte 1904 mit Emulsion leprösen Gewebes von einem jungen Falle von generalisierter Lepra tuberosa u. a. einen Macacus sinicus. 62 Tage nach der Inokulation trat an einer der Impfstellen, etwas vor dem einen Ohr, ein kleines subkutanes, hartes, indolentes Knötchen auf. Sechs Tage später waren auch an einer anderen Impfstelle, an der einen Ohrmuschel, zwei ganz kleine solche zu sehen.

Das präaurikulare Knötchen, welches Haselnußgröße erreichte, hatte ein Dasein von 56 Tagen, die kleineren von 37.

Die mikroskopische Untersuchung von einem am 13. Tage exzidierten Stücke des größeren Knötchens zeigte: In der Epidermis mehrere kleine Knötchen aus Anhäufungen von Lymphozyten und mononuklearen Leukozyten. Keine Riesenzellen und keine Verkäsung. Leprabazillen ziemlich spärlich, so gut wie alle in Zellen vom Typus gewöhnlicher, mononuklearer Leukozyten, von denen ein Teil jedoch größere Dimensionen zeigte. Weiter sagt Nicolle: „Nulle part, on ne trouve comme chez l'homme de ces cellules lépreuses volumineuses remplies d'un nombre prodigieux de bacteries. L'absence de ces cellules constitute la seule différence sensible entre la structure des lépromes de notre singe et celle des léprómes humains."

Marchoux und Bourret implantierten (1907) bei einem Schimpansen unter die Haut an der Hinterseite eines Ohres ein stecknadelkopfgroßes Stückchen von einem alten, bazillenarmen Leprome. An der Impfstelle entwickelte sich allmählich ein Knötchen, das bis gegen Ende des dritten Monats an Größe zunahm und dann sich etwas verkleinerte. Bei dem im Anfange des vierten Monats eingetroffenen Tode des Schimpansen war es groß wie eine plattgedrückte Bohne. Das mikroskopische Präparat zeigt, daß das Knötchen aus drei von einander gut abgegrenzten Zonen bestand. In der Mitte lag der nekrotisierte Rückstand des menschlichen Gewebes, und man sah in demselben eine geringere Anzahl von Leprabazillen. Außerhalb dieser zentralen Partie folgte ein beträchtlicher Haufen von Lymphozyten und mononuklearen Leukozyten. Die letzteren enthielten, teils im Protoplasma zerstreut, teils als wirkliche, sogenannte Globi, Hansensche Bazillen in ziemlich großer Zahl. Nach außen von dieser entzündlichen Zone hatte man organisiertes Bindegewebe, wo in einigen fixen Zellen Leprabazillen zu sehen waren. Die Verfasser sprechen sich über ihr Resultat wie folgt aus: „Il nous est impossible de nous prononcer avec quelque certitude sur l'interprétation des phénomènes que nous avons observés. La colorabilité des microbes, leur agglomération dans certaines cellules, prêcheraient en faveur d'un développement."



Silberschmidt (1909) impfte innerhalb 2 Jahre einen Pavian 57 mal, meist subkutan, mit frischem leprabazillenhaltigen, aus einem erweichten Hautknoten herstammenden Eiter. Das Tier erhielt ziemlich regelmäßig nach 8—14 Tagen an den Injektionsstellen „fibromartige Stränge", welche sich allmählich wieder zurückbildeten. Von mikroskopischer Untersuchung findet man nur folgendes erwähnt: „Der eine Tumor wurde 5 Wochen nach der Injektion exzidiert und mikroskopisch untersucht; es konnten Leprabazillen und typische Riesenzellen nachgewiesen werden."

Kitasato inokulierte 1909 einem Orangutang in die linke vordere Augenkammer eine kleine Menge der Aufschwemmung eines zerriebenen Lepraknötchens. 40 Tage später entwickelten sich auf der Irisfläche drei punktförmige, weißliche, leicht erhabene Knötchen. Nach noch einer Woche war die Zahl derselben sieben. Ihre mikroskopische Untersuchung behält sich Verf. vor.

1910 und 1911 wiederholte Nicolle zusammen mit Blaizot seine Impfversuche an Affen mit Emulsion von jungen Lepromen. Bei zwei Macaci sinici, von denen der eine unter anderem subkutan an dem einen Ohre, der andere an der Nasenspitze geimpft worden war, zeigten sich nach einer Inkubation von bzw. 39 und 45 Tagen kleine lokale Knötchen, bei dem ersteren zwei, kleiner als linsengroß, bei dem letzteren eines, das allmählich die Größe einer kleineren Erbse erreichte. Probeexzisionen aus den Knötchen am Ohre zeigten „l'aspect classique des lésions humaines". Zahlreiche säurefeste Bazillen; intra- und extrazellulär, „souvent fort nombreux (vingt, trente par cellule et davantage"). Betreffs der Knötchen von der Nase: „Même aspect sur les frottis provoqués avec le lépromе du nez."

Eine subkutane Inokulation bei einem Schimpansen „a été suivie du développement d'un nodule local, puis de l'apparation dans l'épaisseur de la peau, autour du point d'entrée de l'aiguille, de plusieurs petits nodules lépreux, bientôt confluents etc." Die Läsion ging bald zurück. Von einer mikroskopischen Untersuchung wird nichts erwähnt.

Wir gelangen schließlich zu den Impfversuchen an Affen mit Kultur von aus leprösem Material reingezüchteten Bakterien. Von derartigen mit Erfolg gekrönten Versuchen liegen nur folgende vor.

Rost nahm Ende 1909 mit Kultur seines aus leprösem Material gezüchteten Mikroorganismus wiederholte Impfungen an einem Affen vor. Das Tier bekam nach einigen Monaten Fieber und weiter an verschiedenen Stellen des Körpers kleine Knötchen. Ein solches, das eiterte, zeigte im Inhalt intrazellulär liegende säurefeste Stäbchen „in parallel arrangement". Später (Februar 1910) wurde ein anderes Knötchen mikroskopisch untersucht. Verf. sagt davon: „The microscopic smears from this nodule showed numerous masses of acid-fast bacillary groups in parallel arrangements, resembling exactly specimens obtained from the



human subject.“ Das Tier ging etwa ein halbes Jahr nach der ersten Impfung ein. Keine Veränderungen der inneren Organe.

Duval (1910—1912) stellte zuerst allein, dann zusammen mit Couret seine Versuche an. Die Ursache, weshalb es mit Emulsion leprösen Gewebes und durch Implantation lepröser Gewebsstücke bei Affen nicht gelang, anders als lokale Reaktion zu erhalten, beruht nach D. (wie nach vielen anderen) wenigstens teilweise darauf, daß die Bazillen in dem leprösen Gewebe zu gering an Zahl oder zum größten Teile wenig lebenskräftig gewesen sind. Bei Macaci rhesi erhielt D. mit Kultur ($^1/_2$—1 Jahr auf künstlichem Substrat weitergezüchtet), außer Knoten an der Injektionsstelle, nach wiederholten, im allgemeinen subkutanen Injektionen deutliche Allgemeininfektion. Diese gab sich durch das Auftreten (in einem Falle nach 20, in einem anderen nach 46 Tagen) von weit von der Injektionsstelle belegenen, erythematösen, säurefesten Bazillen enthaltenden Flecken von kurzer Dauer (einige Tage) zu erkennen. Ein Affe, der mit säurefester Kultur subkutan am 17. Oktober 1910 geimpft worden war und am 16. November desselben Jahres eine vierte subkutane Injektion erhalten hatte, zeigte am 9. März 1911 im Gesichte einen erythematösen Fleck, der 2—3 Wochen bestehen blieb. Danach war das Tier scheinbar gesund bis zum 2. November 1911. Nun bildete sich am linken Auge ein Infraorbitalabszeß mit säurefesten Bazillen in polynuklearen Leukozyten. Kurz darauf über der Protuberantia occipitalis externa eine dicke subkutane Masse. Nach einigen weiteren Wochen zahlreiche kutane Knötchen am unteren Teile des Körpers; ferner wurde die eine Nasenöffnung rot und zeigte Ulzerationen. Der Affe starb am 7. Dezember 1911, also etwa 1 Jahr nach der letzten Injektion. Sektion: Der Herd am Hinterkopf zeigte unter anderem in der Tiefe eine kleinere Perforation des Schädels, so daß die daselbst verdickte Dura entblößt lag. Außer dem Infraorbitalabszeß, innerhalb dessen Gebietes, neben anderen Veränderungen, die Sphenoidal- und Lakrymalbeine nekrotisch waren, zeigte die Leiche eine akute hämorrhagische Leptomeningitis, ulzerierten Nasopharynx sowie käsige Knoten in Leber und Milz. Bei sämtlichen erwähnten Veränderungen reichlich säurefeste Bazillen und eine ähnliche Struktur wie bei menschlicher Lepra.

Wenn man bedenkt, daß über Lepra Tausende von Aufsätzen geschrieben worden sind, daß ein beträchtlicher Teil derselben außereuropäischen Zeitschriften, z. B. indischen, japanischen und australischen, angehört, die nur ausnahmsweise einem zugänglich sind, daß andere in Sprachen, wie z. B. der russischen, abgefaßt sind, deren Beherrschung neben den großen Kultursprachen nicht füglich verlangt werden kann, und daß die Referate solcher Aufsätze, wenn überhaupt vorhanden, oft unvollständig, bisweilen unrichtig sind, so dürfte es wohl ent-



schuldbar sein, wenn die obige geschichtliche Übersicht sich in manchen Hinsichten als lückenhaft herausstellen sollte.

Jedenfalls geht aber aus ihr hervor, daß eifrige Versuche gemacht worden sind, den Lepramikroorganismus zu züchten und die Lepra auf Tiere, u. a. den Affen, zu übertragen.

Indessen haben die Erfolge der verschiedenen Forscher keine so große Anerkennung gefunden, daß nicht, um nur ein Beispiel herauszugreifen, noch so spät wie 1911 in einem unserer gewöhnlichsten Lehrbücher der Bakteriologie (Kolles und Hetsch's, Kapitel Lepra) Bemerkungen zu lesen wären wie die folgenden: „Eine Züchtung der Leprabazillen ist bis jetzt nicht gelungen" und „Es ist bisher keinem Forscher gelungen, durch Übertragung von Lepraknoten, selbst wenn in ihnen massenhaft Leprabazillen enthalten waren, bei Tieren, auch nicht bei Affen, eine der Lepra ähnliche Veränderung oder überhaupt eine wirkliche Infektion, d. h. durch Vermehrung der Leprabazillen im Tierkörper bedingte spezifische Krankheitserscheinungen zu erzielen."

II. Technik.

Als ich meine Studien über die Bakteriologie der Lepra begann, waren Duvals obenerwähnte, in letzter Zeit gelieferte Beweise mir noch unbekannt, und ich war daher der Überzeugung, daß es niemandem gelungen war, Generationen hindurch aus leprösem Material Reinkulturen eines säurefesten Mikroorganismus zu züchten und dessen Identität mit dem Hansen-Neisserschen zu beweisen.

An das Vorhandensein nicht säurefester, lebenskräftiger Formen desselben glaubte ich damals überhaupt nicht. Meine erste Aufgabe war es daher, mir für meine geplanten Züchtungsversuche ein geeignetes Substrat zu verschaffen. Die allgemeinen Prinzipien, die mir damals vorschwebten, waren folgende: Gegenwart von Glyzerin, da solches das Wachstum des Verwandten des Leprabazillus, des menschlichen Tuberkuloseerregers, befördert. Ferner menschliche Eiweißstoffe und menschliche Gehirnsubstanz. Letztere teils im Hinblick darauf, daß die Lepra in der einen ihrer beiden Hauptformen vorzugsweise das Nervensystem interessiert, teils wegen des Reichtums des Gehirns an Lezithin. Als Träger menschlichen Eiweißes wählte ich zuerst bei 60° inaktiviertes Serum von Blut, das meiner eigenen Armvene entnommen war. Da ich mich nicht

der Einsicht verschließen konnte, daß es schwierig sein würde, die nötigen Quantitäten von diesem Fluidum zu beschaffen, ging ich zu menschlicher Aszitesflüssigkeit über. Diese wurde von, soweit festgestellt werden konnte, nicht tuberkulösen Patienten genommen und dann während dreier aufeinander folgender Tage ungefähr je eine Stunde auf Wasserbad bei ca. 60° Temperatur behandelt.

Die Zusammensetzung des Substrates war folgende:

In Erlenmeyerschen Kölbchen von 50 *ccm* Rauminhalt wird der Boden mit etwa bohnengroßen Stückchen menschlichen Gehirns vollständig überdeckt. 15 *ccm* schwach alkalischer Fleischbrühe mit 4% Glyzerin und 1% Traubenzucker werden zugegossen. Die Wattepfropfen werden mit Packpapier überbunden. Sterilisierung in Autoklav bei 120°. Nach Abkühlen Zusatz mit steriler Pipette von 10 *ccm* der in oben beschriebener Weise vorbehandelten Aszitesflüssigkeit. Die Kölbchen werden dann zwei Tage im Thermostat stehen gelassen. Das Substrat wird vor Aussaat des Bakterienmaterials stets auf seine Sterilität hin kontrolliert.

Dieses Substrat, in welchem auch der menschliche Tuberkelbazillus gut wächst, ist durchgehends nicht nur bei den Züchtungsversuchen mit menschlichem leprösen Material, sondern auch bei sämtlichen Züchtungen mit Material aus den verschiedenen Organen der bei meinen Tierversuchen angewandten Affen benutzt worden.

Im Hinblick auf die von den meisten Forschern gemachte Beobachtung, daß der Leprabazillus der Regel nach leichter als der Tuberkelbazillus sich mittelst Karbolfuchsin färben läßt, beschloß ich, nachdem ich einige Prüfungen an Ausstreichpräparaten von einem Leprom her angestellt hatte, Ziehl-Neelsens Methode mit folgender Modifikation anzuwenden: Färbung mit verdünntem (1:2) gewöhnlichen Karbolfuchsin ungefähr 5 Minuten ohne Erwärmung. Entfärbung in einer Mischung von Alkohol abs. 90 + HNO_3 10. Nachfärbung mit Löfflers Methylenblaulösung 5—10 Sek.

Diese Färbungsmethode ist die ganze Zeit über für Kulturpräparate und Ausstreichpräparate aus Geweben benutzt worden.

Die Organteile wurden in 4%iger Formalinlösung oder Formalinspiritus gehärtet. Einbettung in Paraffin. Gewöhnliche Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und v. Gieson. Spezialfärbung nach Ziehl-Neelsens für Gewebsschnitte vorgeschriebener Methode. Ferner Färbung sowohl von Gewebsschnitten als von Ausstreichpräparaten und Kulturpräparaten nach Grams Methode auf gewöhnliche Weise.



III. Kulturversuche.

Am 26. Februar 1912 erhielt ich von dem Chefarzt des schwedischen Leproseriums in Järfsö, Herrn Dr. Åkerberg, folgendes auf möglichst sterile Weise entnommene und in sterilen Gefäßen aufbewahrte Material von einem 20jährigen, seit 5—6 Jahren an florider Lepra tuberosa leidenden Patienten: 1. etwa 20 *ccm* aus der Armvene entnommenes Blut, 2. eine gut bohnengroße Exzision aus einem Leprom. Von dem Lepromstück wurde sofort mit steriler Schere ungefähr die Hälfte abgeschnitten und, mit ein paar Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung übergossen, in einem sterilen Mörser verrieben. Die auf diese Weise erhaltene Emulsion, die bei ihrer Anwendung zu Impfversuchen noch weiter mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurde, zeigte in direkten Präparaten unerhörte Mengen säurefester, in Haufen liegender Bazillen. Derselbe kolossale Reichtum an säurefesten, typisch wie bei Lepra liegenden Bazillen wurde später auch in Gewebsschnitten eines kleinen, von der anderen Lepromhälfte abgenommenen und in Paraffin eingebetteten Fragments konstatiert. Nicht säurefeste Mikroorganismen waren weder in den Präparaten der Emulsion noch in den Schnitten mit Sicherheit zu entdecken. Von der nicht verriebenen Lepromhälfte wurden drei kleine Stückchen, jedes ungefähr von der Größe einer halben Erbse, abgeschnitten und in je ein Kölbchen mit einem flüssigen Substrat eingebracht. Eines der Kölbchen war statt mit Aszitesflüssigkeit mit bei 60° inaktiviertem Menschenblutserum versetzt. Von dem leprösen Blut wurden gleichfalls Aussaaten in drei Kölbchen gebracht, $^1/_2$ *ccm* in jedes. Auch von diesen Kölbchen enthielt eines Menschenblutserum anstatt Aszitesflüssigkeit. Bei sämtlichen folgenden Versuchen wurde nur das Substrat, wie es in dem Kapitel Technik beschrieben worden ist, mit Zusatz von Aszitesflüssigkeit angewandt. Die sechs Kölbchen wurden bei 37° aufbewahrt. Schon am folgenden Tage zeigten alle Kölbchen starke diffuse Trübung. Die mit Lepromgewebe besäten zeigten Wuchs, wie es schien, einer Mannigfaltigkeit von im allgemeinen stäbchenähnlichen Bakterien. Den am zahlreichsten vertretenen Typus bildeten kleine, ziemlich dicke, an Diphtheriebazillen recht sehr erinnernde, nicht säurefeste Stäbchen. Hier und da wiesen sie an der Mitte eine Einschnürung auf, so daß das Bild eines Diplobazillus oder Diplokokkus entstand. Ferner fanden sich Stäbchen von derselben Form wie die eben beschriebenen, die aber bei Färben mit Karbolfuchsin-Methylenblau blauen Bazillenkörper sowie an dem einen oder an beiden Enden eine rotviolette, runde Bil-



dung zeigten (Fig. 1). Außerdem wurden Stäbchen von der gleichen oder etwas größerer Dicke wie die kleinen angetroffen, welch letztere sie aber an Länge um das 10- oder 20fache übertrafen. Unter diesen Bildungen fanden sich einige, die bei Karbolfuchsin-Methylenblaufärbung sowohl an den Enden als im Innern des Bakterienkörpers rotviolette, runde oder mehr längliche Partien zeigten. Der Bakterienkörper war an der Stelle einer solchen Bildung oft aufgetrieben. Auch einige vereinzelte säurefeste, dem Leprabazillus völlig ähnliche Bazillen wurden angetroffen (zweifellos dieselben, die ausgesät worden waren). Was die eben erwähnten rotvioletten Produkte betrifft, so glaubte ich, daß sie das Resultat einer partiellen Säurefestigkeit seien, wie das unter anderen Kedrowski betreffs einiger von ihm rein gezüchteter Typen hervorhebt, mit denen die meinigen, seinen Abbildungen nach zu urteilen, wesentlich übereinstimmen. Da ich aber später ähnliche, genau so rotviolette, Bildungen in gewöhnlichen Löfflerschen Diphtheriebazillen, die nur mit Methylenblau gefärbt worden waren, gesehen habe, so erscheint mir die partielle Säurefestigkeit meiner eben erwähnten, aus Lepromgewebe gezüchteten Bazillen zweifelhaft. Ich erhielt nie Gelegenheit, sie in dieser Hinsicht zu prüfen, da in den folgenden Generationen die rotvioletten Bildungen sich nicht weiter zeigten.

Die Kölbchen, die mit leprösem Blut besät worden waren. zeigten eine offensichtliche Reinkultur von mehrenteils unerhört langen, große Knäuel bildenden, streptokokkenähnlichen Verbänden. Ketten fanden sich, bei denen die Anzahl der Glieder auf gut 500 Stück geschätzt werden konnte. Die Glieder hatten an den meisten Stellen deutlichen Kokkencharakter, an anderen Stellen ähnelten sie mehr kleinen, kurzen Stäbchen. Bisweilen sah man hier und da in einem Verbande größere, kugelförmige, die übrigen Glieder an Dicke bedeutend übertreffende Bildungen, an einigen Stellen verbunden durch ein äußerst schmales, fadenähnliches Zwischenglied. Ferner kamen ganz kurze Ketten vor, oft sogar nur zwei Gliedern (wie Diplokokken). An vereinzelten Stellen wurden Bälle von in eine schleimähnliche Masse eingehüllten Mikroorganismen angetroffen, die an die einzelnen Glieder in den Verbänden erinnerten. Alle eben beschriebenen Bildungen, die sich auf Fig. 2 wiederfinden, waren nicht säurefest, aber gramfest. Bisweilen — und dies zeigte sich auch mehrmals in späteren Generationen — hatte man den entschiedenen Eindruck, daß die Glieder in den streptokokkenähnlichen Verbänden durch eine schleimähnliche Substanz verbunden und von ihr umgeben wären. — Säurefeste Mikroorganismen konnten bei dieser nach 24 Stunden vorgenommenen Prüfung der mit leprösem Blut besäten

Kölbchen nicht entdeckt werden. Sie wurden in den Thermostat zurückgestellt.

Nach weiteren fünf Tagen bei Bruttemperatur zeigten zwei von den Lepromkölbchen (das, welches als Nährsubstrat Blutserum enthielt, sowie das eine der Asziteskölbchen) und ferner eines von den mit leprösem Blut besäten, Aszites enthaltenden Kölbchen augenfälligen Wuchs von säurefesten Bakterien. Dieser Wuchs nahm dann während der nächsten Tage zu. Überzeugt davon, daß die oben beschriebenen, nicht säurefesten Bakterien nichts mit Lepramikroorganismen zu tun hätten, stellte ich folgende Versuche an, durch Antiforminbehandlung der „Mischkulturen" die nicht säurefesten Bakterien zu töten. Aus einem jeden der mit Lepromgewebe und leprösem Blut besäten Kölbchen nahm ich $4^1/_2$ *ccm* Flüssigkeit und brachte sie in zwei sterile Zentrifugenröhrchen. Zu jeder wurde 0·5 *ccm* Antiformin hinzugesetzt, so daß die Mischung $10^0/_0$ von letzterem enthielt. Nachdem die Röhren ungefähr 2 Stunden bei Zimmerwärme gestanden hatten, wurde der Inhalt zentrifugiert. Der Bodensatz enthielt, wie sich herausstellte, außer säurefesten Bazillen gegen meine Erwartung auch die nicht säurefesten in gut färbbarem Zustande und nicht aufgelöst. Mit einem geringen Teil des Bodensatzes wurden sechs Kölbchen, drei von jeder Zentrifugenröhre her, besät. Bei Untersuchung am Tage darauf sah man keine Trübung der Flüssigkeit, und mikroskopisch konnten keine Bakterien, weder säurefeste noch nicht säurefeste, entdeckt werden. Fünf Tage danach (die Kölbchen standen die Zeit über in Thermostat bei 37°) zeigte ein Kölbchen aus jeder Gruppe schönen Wuchs von nur säurefesten Mikroorganismen. Die anderen Kölbchen waren und blieben steril. Der Wuchs der säurefesten Bakterien nahm während der nächsten Tage etwas zu. Die Flüssigkeit in den Kölbchen war diffus trübe, was vielleicht zu großem Teil auf dem Zerfall der Gehirnsubstanzstücke beruhte, denn auch die Kölbchen, die steril waren, zeigten Trübung, obwohl unbedeutendere. Die säurefesten Bakterien lagen im allgemeinen in größeren und kleineren Haufen, mit bald mehr parallel geordneten, bald einander kreuzenden Individuen. Bemerkenswert ist, daß, wenn man mit der Platinöse auf dem Boden des Kölbchens unter den Gehirnstücken herumfischte, man in der Regel bedeutend größere Mengen derselben sah, als wenn eine Probe aus der oberen Schicht der Flüssigkeit genommen wurde. Was das Aussehen dieser säurefesten Mikroorganismen betrifft, so war es vor allem ein kurzer Stäbchentypus, der das Bild beherrschte. Diese kurzen Stäbchen hatten im großen und ganzen dieselbe Dicke und Länge wie der Hansen-Neissersche Bazillus. Die meisten waren gerade, einige wie Komma-



bazillen gebogen. In dem Kölbchen, in welchem das Ausgangsmaterial Lepromgewebe war, wurde fast ausschließlich diese kurze Stäbchenform angetroffen. In dem Blutkölbchen dagegen (Fig. 3, 4, 5) fanden sich außerdem Typen, die doppelt bis wohl 10 mal so lang waren wie die kurzen, aber ungefähr dieselbe Dicke besaßen. Einige von den längeren waren hier und da gleichsam unterbrochen, ohne daß jedoch die verschiedenen Stücke von einander getrennt waren. Man bekam ein Bild, das sehr an das erinnert, das man erhält, wenn man eine lange Weidenrute nimmt und sie an verschiedenen Stellen knickt, so jedoch, daß die Rinde noch die winkelig zu einander geknickten Bruchstücke zusammenhält. Ferner kamen Formen vor, wo diese Fragmente wirklich von einander getrennt waren, so daß man eine Reihe von kürzeren Stäbchen erhielt. Diese lagen an anderen Stellen mehr kreuz und quer über einander wie ein Haufen Zweige. Von den verschiedenen Stäbchenelementen der Kultur hatten einige in ihrem Innern gleichsam kleine ungefärbte Lücken. Manche waren körnig, die meisten nicht. Typen wurden angetroffen, bei denen man nur eine Reihe säurefester Körner ohne Verbindungsglieder sah. Sie hatten das Aussehen eines feinen, säurefesten Streptokokkus. Von den kürzeren Formen waren einige spindelförmig an der Mitte aufgetrieben und an den Enden zugespitzt, andere spitz an dem einen Ende und beträchtlich verdickt an dem andern. Diese Verdickungen nahmen bisweilen sowohl bei den kürzeren als bei den längeren Typen den Charakter keulenähnlicher, die gewöhnliche Dicke des Bazillenkörpers vielmals übertreffender Bildungen an.

Aus dem Blutkölbchen wurden dann Impfungen in neue Kölbchen vorgenommen. In zweien von diesen kam es zu ordentlichem Wuchs von säurefesten Mikroorganismen desselben Aussehens wie die oben beschriebenen. Keine säureempfindlichen wurden angetroffen. Der Wuchs war deutlich erst nach 4—5 Tagen bei 37°. In der nächsten Generation trat gleichfalls in einigen Kölbchen Wuchs auf, obwohl bedeutend schlechterer. Die aus dem mit leprösem Blut besäten Ursprungskölbchen in Reinkultur fortgezüchteten säurefesten Bakterien erlebten bloß diese ihre 4. Generation (die Mischkultur eingerechnet); seit ihrem ersten Auftreten war da eine Zeit von ungefähr sieben Wochen verflossen. Nicht säurefeste Bakterien zeigten sich nie. Als die säurefeste Reinkultur in dem Lepromkölbchen dagegen kaum 14 Tage alt war, begannen ohne ersichtlichen Grund auch nicht säurefeste Elemente aufzutreten. Daß es sich nicht um eine aus der Luft herstammende Verunreinigung handeln konnte, war mir vor allem aus ihrem Aussehen klar. Sie lagen zu kleinen Haufen gruppiert wie die säurefesten. Einige Gruppen



bestanden wie diese aus kleinen, feinen, im allgemeinen körnigen Stäbchen. Andere Gruppen enthielten Typen ähnlich kleinen, feinen Kokken von Strepto- oder Diplotypus. Die Anzahl dieser nicht säurefesten Gruppen nahm von Tag zu Tag zu. Ich hielt sie für Degenerationsformen, die ihre Säurefestigkeit verloren hatten, von derselben Art wie die von mehreren Forschern, unter anderen Unna, in leprösem Gewebe beobachteten und für Leprabazillen gehaltenen, aber abgestorbenen oder lebensunfähigen. Um zu sehen, wie es sich in diesem Falle mit der Sache verhielt, machte ich Aussaat in mit Aszites versetzten Agar-Agar, der dann in Platten gegossen wurde. Schon nach 24 Stunden zeigten sich zahlreiche, äußerst kleine, grauliche Kolonien, die bei Färbung und mikroskopischer Untersuchung sich als aus kleinen, kokkenähnlichen Bildungen bestehend erwiesen. Diese Beobachtung ließ mich an eine Bemerkung von Kedrowski denken: „Sowohl in künstlichen Kulturen als auch im Körper des Menschen und der Tiere kann der Lepraerreger säurefest und säureempfindlich sein. Ich kann Unna nicht beistimmen, daß die in den leprösen Granulomen vorkommenden säureempfindlichen Exemplare an sich Bakterien darstellen, die ihre Lebensfähigkeit verloren haben." Mir begann sich nun mehr und mehr der Gedanke aufzudrängen, ob nicht doch die in meinen Ursprungskölbchen in Kultur erhaltenen nicht säurefesten Bakterien irgend einen Zusammenhang mit dem Lepramikroorganismus haben könnten. Der Typus, der mich am wenigsten interessierte, waren die von dem Lepromgewebe her erhaltenen, im allgemeinen Diphtheriebazillen ähnlichen Stäbchen. Diese hielt ich für höchst wahrscheinlich identisch mit den zuerst von Babes (schon im Februar 1889) und dann von zahlreichen anderen Forschern viel beschriebenen, aus leprösem Material reingezüchteten Diphtherideen. Mehr Interesse besaßen für mich die von dem Blut her erhaltenen, in kolossalen, streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden Mikroorganismen. Das Vorkommen nicht säurefester Streptokokken in leprösem Gewebe ist ja nichts Neues. Eine Menge Lepraforscher berichten davon. Wer aber hat wohl (außer möglicherweise Barannikow) behaupten wollen, daß sie etwas anderes als Assoziationsbakterien seien? Die Quelle in meinem Falle war Blut, unter sterilsten Kautelen aus einer Armvene entnommen, weshalb ich mit größter Wahrscheinlichkeit meinte annehmen zu dürfen, daß das fragliche Bakterium wirklich in der Blutmasse des Patienten zirkuliert hatte, obwohl es deshalb ja sehr wohl eine zufällig in die Blutbahn geschleuderte Mikrobe sein konnte, die nicht das geringste mit dem Lepramikroorganismus zu tun hatte. Noch verdächtiger wurde es mir jedoch, als ich folgenden Passus in Babes' Aufsatz Lepra in Kolle

und Wassermanns Handbuch der pathol. Mikroorganismen las. Er sagt dort im Kapitel „Bakterienassoziationen": „Es ist noch zu betonen, daß die Bakterienassoziation namentlich mit Streptokokken oft zugleich eine ungeheuere Vermehrung der Leprabazillen zur Folge hat."

Ich nahm nun wieder die lepröses Blut enthaltende Flasche hervor, die, seitdem sie zum ersten Male angewandt worden, im Eisschrank aufbewahrt worden war, und säte davon einen Teil in ein Kölbchen mit dem flüssigen Substrat aus. Schon am folgenden Tage, nach Aufbewahrung bei 37°, diffuse Trübung im Kölbchen. Bei mikroskopischer Untersuchung dasselbe Bild, wie es oben beschrieben worden, von unerhört langen Verbänden eines streptokokkenähnlichen, nicht säurefesten, aber gramfesten Mikroorganismus. Säurefeste Bakterien konnten nicht entdeckt werden. Aus dem Kölbchen Aussaat in Agar-Agar, der darauf in Platten gegossen wurde. Nach 24 Stunden bei 37° waren die Platten mit äußerst kleinen, graulichen Kolonien bestreut. Unter peinlichst sterilen Kautelen wurde Material aus einer solchen Kolonie genommen und in ein neues Kölbchen mit dem flüssigen Substrat eingebracht. Bei Untersuchung desselben am folgenden Tage waren streptokokkenartige, aber bedeutend kürzere Ketten ausgewachsen. Das Gleiche war dann in den folgenden Generationen der Fall. Die unerhört langen Verbände traten nie mehr auf, sondern im allgemeinen zwei (Diplotypus) bis etwa 20 Glieder, meistens in Gruppen liegend, einander kreuzend (Fig. 6). Von diesem Kölbchen wurde Material in mehrere neue Kölbchen gesät. Nach vier Tagen im Thermostat wurde an zweien der Kölbchen folgende eigentümliche Beobachtung gemacht. Außer den Gruppen von nicht säurefesten streptokokkenartigen Bildungen wurden hier und da ähnliche Gruppen von säurefesten Mikroorganismen angetroffen. Wie diese dahin gekommen waren, konnte ich nicht verstehen. In Anbetracht der peinlich sterilen Weise, in der ich das Material aus der kleinen Kolonie auf der Agarplatte entnommen hatte, erachtete ich es für ausgeschlossen, daß sowohl nicht säurefeste als säurefeste Bakterien (welch letztere übrigens, nach angestellter Prüfung, nicht auf Agar-Agar wuchsen) in das Kölbchen eingesät worden waren. Und die Annahme, daß säurefeste Bakterien innerhalb der aus nicht säurefesten Bakterien bestehenden Kolonie, in einer Art Symbiose mit diesen, gewachsen sein sollten, war meines Erachtens recht gesucht. Auch hatte ich keinen Anlaß, an aus der Luft herabgefallene Verunreinigungen zu denken. Prüfte man die entstandenen säurefesten Mikroorganismen näher, so fand man indessen noch mehr Eigentümlichkeiten als die, daß sie Säurefestigkeit besitzen. Vor allem lagen sie in Gruppen,



die in äußerst hohem Grade denen der nicht säurefesten ähnelten (Fig. 7). Unter einander lagen die einzelnen Individuen in den Gruppen beider Arten oft kreuz und quer. Die säurefesten Typen waren mehrenteils körnige Stäbchen. An einigen Stellen sah man jedoch kein Verbindungsglied zwischen den Körnern, und man hatte dann die Form eines feinen Streptokokkus. Auch wurden an einer Stelle zwei völlig säurefeste kurze Streptokokkenketten angetroffen, die morphologisch in keiner Hinsicht sich von den nicht säurefesten unterschieden (Fig. 8). Mehr und mehr wurde es mir klar, daß ein Zusammenhang zwischen den säurefesten und den nicht säurefesten bestehen müsse. Die Erscheinung, das Auftreten von säurefesten Typen in den Kölbchen, traf später nie mehr ein.

Ich verschaffte mir sodann nach Burris Tuscheverfahren eine Einbakterienkultur von dem nicht säurefesten Streptomikroorganismus. Nach vieler Mühe gelang es mir, in einem Tuschetröpfchen sicher nur ein Diploglied zu erhalten, und nachdem dieses zu einer Kolonie ausgewachsen, wurde davon wiederum Aussaat in das flüssige Substrat vorgenommen, in welchem es noch fortgepflanzt wird. Ein eingehendes Studium des Streptomikroorganismus betreffs seines Verhaltens auf verschiedenen Substraten sowie bezüglich serologischer Reaktionen habe ich noch nicht angestellt. Ich hoffe darauf ein andermal zurückkommen zu können. So viel kann ich jedoch hier schon sagen, daß er auf gewöhnlichem Agar-Agar äußerst kümmerlich in Form kleiner grauer Kolonien wächst. Bei einigen Impfungen in Traubenzuckerbouillon entstanden auf dem Boden kleine Bälle ähnlich denen, die der Aktinomyzes-Mikroorganismus in demselben Nährboden bildet, und die Flüssigkeit war im übrigen völlig klar.

Mit dem hier geschilderten Streptomikroorganismus wurden des weiteren einige Impfungen an Affen ausgeführt, um zu sehen, ob bei diesen lepröse Veränderungen zu erhalten und der Mikroorganismus dahin zu bringen wäre, sich in echte Hansen-Neissersche Leprabazillen zu transformieren. Bevor ich zu diesen und anderen Versuchen an Affen übergehe, möchte ich eine ganz zufällige Beobachtung erwähnen, betreffs deren Bedeutung ich mich gar nicht weiter äußern will. In einer sieben Wochen alten Kultur (der zweiten Generation eines mit Lepromgewebe besäten Kölbchens, in dem der Inhalt nicht mit Antiformin behandelt worden war), die bei der ersten Untersuchung, nach 1-wöchigem Stehen im Thermostat, nur die oben erwähnten nicht säurefesten Diphtherideen gezeitigt hatte, und die ich dann bei Zimmertemperatur hatte stehen lassen, wurde bei zufälliger Untersuchung eine dicke gallertige Masse in der Flüssigkeit angetroffen. Die davon

angefertigten Präparate zeigten ein nicht säurefestes, aber gramfestes Netzwerk von einem myzelpilzähnlichen Organismus mit langen, dicken Zweigen sowie hier und da, teilweise an den Zweigen sitzend, runde, kokkenähnliche Körper (Sporen?). Außerdem kamen in einigen Präparaten säurefeste Bazillen vor, einige morphologisch an den Leprabazillus erinnernd, andere beträchtlich länger, aber von ungefähr derselben Dicke. An einer Stelle (Fig. 9) wurde zwischen dem Netzwerk des Pilzes ein großes Knäuel von feinen, säurefesten Fäden, von der Dicke des Leprabazillus und von wechselnder Länge, angetroffen. Ein sicherer Übergang zwischen den nicht säurefesten und den säurefesten Fäden konnte nicht konstatiert werden, die Annahme eines Zusammenhanges zwischen ihnen liegt aber recht nahe. Bei Überimpfung in neues Kölbchen erhielt man nur Wuchs von nicht säurefesten kokkenartigen Bildungen. Ein Pilzmyzel wuchs nie aus.

IV. Impfversuche an Affen.

1. Impfversuche mit Emulsion menschlichen Lepromgewebes.

Versuch I. Am 26. Februar 1912 wurde ein junger Macacus rhesus weiblichen Geschlechts mit der im vorhergehenden Kapitel erwähnten NaCl-Lepromemulsion auf folgende Weise geimpft: 1. intraperitoneal 5 *ccm*; 2. intraneural in den N. ischiadicus dxt. 1 *ccm*; 3. subkutan auf beiden Seiten des Gesichts, ein kleines Stück von der Nase entfernt, 2 *ccm*; 4. submukös $^1/_2$ *ccm* in die Schleimhaut auf dem Boden der beiden Nasenhälften.

Zwei Tage später sah man keine Spur mehr von der Injektion her im Gesicht. Die Wunde am Schenkel heilte vollständig erst nach etwa 4 Wochen.

3. April. Das Tier ist die ganze Zeit über völlig munter gewesen. Nichts Bemerkenswertes ist beobachtet worden. Heute (am 37. Tage nach der Impfung) findet sich an der Oberlippe und Nase eine geringe diffuse, schwach rosagefärbte Schwellung. Der Affe sitzt meistens zusammengekauert. Er hat Diarrhöe.

4. April. Die Schwellung der Oberlippe und Nase hat höchst beträchtlich zugenommen. Die fraglichen Partien sind stark rosagefärbt mit Stich ins Lilafarbige. Der ganze übrige Teil des Gesichts rosagefärbt. Im übrigen wie vorher. Heute jedoch keine Diarrhöe. Als ihm Äpfel angeboten werden, kommt er völlig unbehindert herangesprungen.

5. April. Am Vormittag ungefähr derselbe Zustand wie am vorigen Tage. Um 5 Uhr nachmittags dagegen sieht man in den beiden Nasenlöchern eine ziemlich spärliche Menge hell gelbgrünen Sekrets. Dasselbe verbreitet einen widerlichen Gestank und ist ziemlich zähe. Wenn man



ganz vorsichtig mit einer stumpfen Pinzette in die Nase eingeht, beginnt die Nasenschleimhaut bei Berührung sofort zu bluten. Direktpräparate von dem Nasensekret zeigen (Fig. 10) außer einer spärlichen Anzahl säurefester, extrazellulär, in Bündeln und einzeln liegender Bazillen einen gram-, aber nicht säurefesten Pilz, bestehend aus langen, gröberen und schmäleren, im allgemeinen gebogenen Fäden. Hier und da werden außerdem kokkenartige Bildungen wie Knospen an den langen Fäden sitzend (Sporen?) angetroffen. Ferner freiliegende kokkenähnliche Bildungen, vorzugsweise von Diplo- und Streptotypus.

Kultur in meinem flüssigen Substrat zeigte keinen Wuchs säurefester Bazillen. Dagegen schon am folgenden Tage nach Aufenthalt in Thermostat bei 37° reichlicher Wuchs von Streptokokken, Diplokokken sowie Stäbchen von überwiegend diphtheroidem Typus.

6. April vormittags. (Fig. 11). Die Schwellung und der Farbenton wie am Tage vorher. Die beiden Nasenlöcher fast verstopft durch zähes, stinkendes Sekret. Zu der gelbgrünen Farbe desselben ist nun ein Stich ins Braune hinzugekommen. Die Oberlippe ist auf dem Gebiet unterhalb der Nase mit einer dünnen Schicht Sekret überzogen. Als dieses entfernt wird, zeigt sich die Haut daselbst gleichsam geätzt, runzlig, von ähnlicher Farbe wie das Sekret. Bei Einführen einer stumpfen Pinzette in die Nase stößt man sofort auf entblößten Knochen. Ein kleinerer loser Knochensplitter wird angetroffen. Das Nasenseptum ist in seinem vorderen Teil perforiert. Als der Mund geöffnet wird, fällt ein Vorderzahn aus dem Oberkiefer heraus. Neben der Höhle dieses Zahnes findet sich eine andere leere Zahnalveole. Das Zahnfleisch um diese Alveolen herum ist graubraun mißfarbig. Als die Oberlippe vollständig emporgestülpt wird, trifft man an der Umbiegestelle der Schleimhaut der Oberlippe und des Oberkiefers eine schwarzbraune, brandige Masse an. Bei vorsichtigem Sondieren daselbst geht die Sonde in die Nase hinein. Die Atmung ist heute beträchtlich erschwert.

7. April. (Fig. 12.) Die Rosafärbung im Gesicht bedeutend blasser. Die Nasenöffnungen fast vollständig verstopft durch eine trockene, rostbraune, andauernd widerlich stinkende Masse. Die Schwellung von Oberlippe und Nase zurückgegangen. Die Haut der Nase mißfarbig mit einer Mischung von Schmutziggrün und Violett. Die Oberlippe gleichsam verwelkt. Die Haut dort rostbraun gefärbt. Am Lippenrande hängt ein zerfetzter Lappen. Die Atmung schnarchend. Das Tier sitzt stark zusammengekauert. Es frißt jedoch mit Begierde dargebotene Apfel.

Am 8. April morgens (42 Tage nach der Impfung) wird der Affe in sterbendem Zustand angetroffen. Tot um 11 Uhr vormittags. Der Kadaver wurde sofort auf Eis gelegt.

Sektion zwei Stunden später.

Das Tier ist gar nicht abgemagert. An den Injektionsstellen in der Gesichtshaut, am Bauch und rechten Schenkel keine Veränderungen. Die Gesichtsfarbe sehr blaß. Die Nase hochgradig eingefallen, schwarzbraun verfärbt. Die Nasenlöcher zu großem Teil mit schwarzbraunen, trockenen



Borken angefüllt. Widerlicher Gestank. Die Oberlippe fast vollständig vertrocknet auf einem Gebiet, das oben von den Nasenlöchern, unten vom Lippenrande begrenzt ist und seitwärts bis zur Gegend sich gerade vor den Eckzähnen hin erstreckt. Die Haut dort schwarzbraun verfärbt. Am Lippenrande, ungefähr in der Mitte, hängt ein schwarzbrauner, zerfetzter Lappen. Der vordere Teil des Nasenseptums, soviel man von außen sehen kann, vollständig weggefressen mit Ausnahme des schmalen Hautsaums. Überall auf dem Nasenboden vorne fühlt man unebenen, entblößten Knochen. Als die Oberlippe vollständig emporgeschlagen wird, bietet sich folgendes Bild (Fig. 13): Die Lippenschleimhaut auf dem ganzen Gebiete zwischen den beiden Eckzähnen im Oberkiefer zerfressen mit scharfer unregelmäßiger Grenze gegen die gesunde Schleimhaut. Sämtliche 4 Vorderzähne im Oberkiefer ausgefallen. Das Zahnfleisch über den vier leeren Alveolen, sowohl auf der Vorder- als auf der Hinterseite, wegulzeriert, so daß nur entblößter, zerfetzter Knochen übrig ist. Diese sämtlichen angegriffenen Partien, an Oberlippe und Oberkiefer, weisen eine zerfetzte, schwarzbraune Oberfläche auf. Im Fornix zwischen Oberlippe und Oberkiefer sieht man das von schwarzbraunen Borken überzogene Nasengerüst. Die Kommunikationsöffnung hat eine Ausdehnung ungefähr von der Breite des Nasenbodens. Nachdem der Schädel in der Sagittalebene durchsägt worden ist, sieht man folgendes (Fig. 14): Im vordersten Teil der beiden Hälften der Nase ist die Schleimhaut am Dache, an den Seiten und auf dem Grunde vollständig wegulzeriert. Das Nasenseptum innerhalb des entsprechenden Gebiets hat einen ungefähr pfennigstückgroßen Defekt. Auf dem Boden liegt die zerfetzte Oberfläche des Maxillarisknochens entblößt, gleich den anderen angegriffenen Partien nur von schwarzbraunen Massen überzogen. In diesen trifft man zwei kleine Knochensplitter an. Die Schleimhaut der Nasenmuscheln und des Nasenseptums im übrigen schwach rosafarbig. Die übrigen Organe: Gehirn, Rückenmark, N. ischiadici, die Brust- und Bauchorgane, Lymphdrüsen, Knochenmark (in den Schenkelknochen), Zunge, Rachen, Kehlkopf, Verdauungstraktus normal.

Mikroskopische Untersuchung: Nasenflügel, Oberlippe und Oberkieferknochen. Der Geschwürsboden besteht im allgemeinen aus nekrotischem Gewebe, Bindegewebe, Knochen oder Muskulatur. Die Oberlippe ist an manchen Stellen vollständig nekrotisch mit Ausnahme gewisser Haarbälge, deren Zellen noch Kernfarbe zeigen. Eine zusammenhängende Demarkationszone ist nicht vorhanden, auf der Grenze zum lebenden Gewebe und in angrenzenden Teilen desselben finden sich ziemlich reichlich kleinere Herde von polymorphkernigen Leukozyten, die teils kleine, abszeßähnliche Anhäufungen in erweiterten Lymphräumen bilden, teils das Gewebe diffus infiltrieren. Außerdem ist das Bindegewebe hier und da etwas reicher an runden oder langgestreckten Zellen mit ovalem Kern und verhältnismäßig großem Zellkörper. Diese zahlreicheren Partien haben keinerlei Ähnlichkeit mit leprösem Gewebe.



In dem nekrotischen Gewebe des einen Nasenflügels trifft man in Ziehl-Neelsenschen Präparaten reichlich recht lange, säurefeste Bazillen teils unregelmäßig verstreut oder in kleinen Häufchen, teils in Bündeln von Hunderten in kleineren und größeren Hohlräumen liegend, an (Fig. 15). Einige Bazillen sind sehr gut gefärbt, andere schlechter. Im allgemeinen sind sie körnig.

Sonst werden säurefeste Stäbchen in den angegriffenen Partien nicht angetroffen. Dagegen sind dieselben überall mehr oder weniger reichlich von langen gram- aber nicht säurefesten, oft gegliederten, bisweilen ein Filzwerk bildenden Fäden durchsetzt, die überall den Eindruck machen, daß sie einem und demselben Organismus angehören. Typen davon finden sich, die in bezug auf Schlankheit und Form im übrigen mit den säurefesten Bazillen übereinstimmen. Einige von diesen Stäbchen sind nicht-körnig, andere körnig. Ferner sieht man Körner, zwischen denen keine Zwischensubstanz entdeckt werden kann. Sie liegen so geordnet, daß Bilder von Diplo- und Streptokokken mit feineren und gröberen Kugeln entstehen. Schließlich sieht man Fäden von derselben Dicke wie die säurefesten Stäbchen, aber 2- bis 10 mal so lang, und weiter Fäden, die sowohl an Länge wie an Dicke die säurefesten etwa um das 20fache übertreffen. Diese weisen hier und da in dem Körper gleichsam ungefärbte Lücken auf. An einigen Stellen werden Pilzsporen ähnelnde Bildungen angetroffen. Die verschwärte Oberfläche ist von einer Schicht von Stäbchen verschiedener Länge und von Kokken bedeckt.

Ein dem obenerwähnten Filzwerk ähnliches, aber schöner hervortretendes Pilzmyzel wird in den Tonsillenpräparaten erhalten. In der großen Krypta (Fig. 17, Fig. 18), zu großem Teil dieselbe ausfüllend, findet sich ein Exsudat, das außer Rundzellen und roten Blutkörperchen gram-, nicht aber säurefeste, radiär wie bei Aktinomyzes angeordnete, ziemlich lange, dünne Fäden nebst Körnchen enthält.

Sonstige Organe: Nasenmuschel, Gehirn, Rückenmark, N. ischiadicus, Lunge, Leber, Milz, Niere, Pankreas, Knochenmark, Submaxillaris-, Ileozökal- und Inguinallymphdrüsen ohne bemerkenswerte Veränderungen.

Bei einem mit bazillenreicher Lepromemulsion unter anderem in der Nase geimpften Affen entwickelte sich also eine widerlich stinkende Koryza (am 39. Tage), Perforation des vorderen Teils des Nasenseptums, Perforation von der Nase aus hinab in den Raum zwischen Oberlippe und Oberkiefer, ausgebreitete Geschwürsbildung der Nasen-Oberlippenschleimhaut usw. Sowohl im Nasensekret als auch später in den angegriffenen Partien wurden außer säurefesten, extrazellulär, gewöhnlich in Haufen liegenden Bazillen ein nicht säure-, aber gramfester Pilz mit allen Übergängen von kurzen, dem Lepraerreger morphologisch ähnelnden Typen bis zu langen, dicken Fäden und überdies Kokken angetroffen.

Was an diesem Falle interessiert, ist die Absonderung eines widerlich stinkenden Sekrets an der Nase, die Perforation des vorderen Teils des Nasenseptums, die Perforation hinab in den Raum zwischen Oberlippe und Oberkiefer, die teilweise vorliegende Knochennekrose usw. Sowohl in dem Nasensekret, schon vor dem Hervortreten dieser destruktiven Prozesse, als in dem Nasenflügelgewebe wurden säurefeste Bazillen angetroffen, teils vereinzelt, teils, besonders an letzterer Stelle, in großen Haufen, jedoch überall extrazellulär. Von den Bazillen färbten sich einige gut, andere recht schlecht. Im Hinblick auf die von mehreren Forschern gemachten Beobachtungen, daß der Leprabazillus, einem Versuchstier eingespritzt, sehr lange der Einwirkung der Gewebssäfte widerstehn und sich färbbar halten kann, dürfte hier kein Zweifel darüber obwalten, daß die angetroffenen säurefesten Bazillen, wenigstens zum Teil, dieselben waren, die injiziert und auf den Lymphwegen weiter verbreitet worden waren. Als weitere Stütze dafür kann betrachtet werden, daß ein großer Teil derselben schlechte Färbbarkeit zeigte. Außer den säurefesten Bazillen wurde, die nekrotischen Gewebe durchsetzend, ein gram-, aber nicht säurefester Pilz angetroffen, der alle möglichen Übergänge von kurzen, dem Leprabazillus morphologisch ähnelnden Stäbchen bis zu langen, groben Fäden zeigte. Außerdem kokkenähnliche Bildungen, an einigen Stellen wie Knospen an Zweigen sitzend, und ferner auf den Geschwürsoberflächen Kokken und Stäbchen von verschiedener Größe. Als das Natürlichste möchte es wohl den meisten erscheinen, daß es sich hier um einen Pilz handelt, der nichts mit dem Lepraerreger zu tun hat, entweder zusammen mit dem leprösen Material eingespritzt oder ein in der Nase des Affen normal vorkommender oder zufällig hineingelangter Mikroorganismus. Was die erstangeführte Möglichkeit betrifft, so kann ich nur sagen, daß sie meines Erachtens wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, da das eingeimpfte Material Gewebsemulsion eines Leproms war, das keine Ulzeration aufwies. Um die andere Möglichkeit zu prüfen, untersuchte ich Sekret aus den Nasen einer geringeren Anzahl normaler Affen, ohne einen pilzähnlichen Mikroorganismus zu finden, obwohl ich jedoch nicht behaupten kann, daß nicht ein Teil der daselbst vorkommenden Stäbchen sehr wohl Pilzfragmente sein können. Da ich mir indessen darüber klar war, daß, auch wenn ich im Nasensekret von einer großen Anzahl normaler Affen kein augenscheinliches Pilzmyzel antreffen würde, jedenfalls die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden konnte, daß der bei dem Versuchsaffen angetroffene Mikroorganismus ein zufällig in die Nase gelangter wäre, so hielt ich es nicht für der Mühe wert, die oberwähnte Kontrolluntersuchung in größerer



Ausdehnung auszuführen. Indessen muß einem doch der angetroffene Mikroorganismus verdächtig erscheinen, wenn man sich an die von zahlreichen Forschern bei ihren oben relatierten Züchtungsversuchen gemachten Beobachtungen erinnert, die zu der Folgerung zwingen, wie einige der Forscher sie auch ausdrücklich gezogen haben, daß der Lepramikroorganismus zu den höherstehenden Pflanzen gehört (einige rechnen ihn zu der Aktinomyzes- oder Streptothrixgruppe). Ferner braucht man nur Beauchamp Williams Abbildungen von der von ihm aus leprösem Gewebe reingezüchteten „Streptothrix leproides" in Indian Medical Gazette, 1911, und einige der von Kedrowski von seinen Versuchstieren her reingezüchteten Mikroorganismen zu betrachten, um eine große Ähnlichkeit zwischen ihnen und meinem Pilz zu erkennen. Ein überzeugender Beweis für die Identität dieser höherstehenden Bakterien mit dem Lepramikroorganismus dürfte wohl erst durch Impfung höherstehender Tiere, wie Affen, erhalten werden können, bei denen man die Aussicht haben kann, auch klinisch als Lepra verlaufende Symptome zu erhalten. In meinem Fall gelang keine sichere Reinzüchtung des fraglichen Mikroorganismus. Auf Platten von mit Aszites versetztem Agar-Agar wuchsen nämlich nur Kokken.

Sucht man nun in dem klinischen Verlauf des Prozesses beim Affen nach einer Stütze für die Diagnose experimentelle Lepra, so läßt sich natürlich kein strenger Vergleich mit dem Verlauf bei der menschlichen Lepra anstellen. Bei dieser handelt es sich ja, auch wenn man mit Sticker u. a. meint, daß die Nasenschleimhaut die Eingangspforte der Lepra oder wenigstens deren erste Lokalisation auf metastatischem Wege bildet, um eine Invasion einer verhältnismäßig geringen Anzahl Leprabazillen, während bei meinem Affen unerhörte Quantitäten wohlgefärbter Bazillen, einem jungen, in allen Beziehungen hinsichtlich der Virulenz geeigneten Leprafalle entnommen, unter anderem direkt in die Nasenschleimhaut eingeimpft worden waren.

Zweifellos finden sich indessen einige Punkte der Übereinstimmung.

Nasenlepra ist den meisten Autoren nach, die spezielle Untersuchungen in dieser Hinsicht angestellt haben, sehr gewöhnlich. So fanden Lima und de Mello dieselbe in nahezu 96% von 48 untersuchten Fällen, Glück in etwas mehr als 89% von 33 Fällen. Bei einer Durchsicht des Glückschen Vortrages auf der Leprakonferenz in Berlin 1897 findet man folgendes:

De la Sota y Lastra teilt die Schleimhautlepra in drei Stadien ein. Das dritte „tritt in der Nase, welche am

meisten verheert wird, früher als an allen anderen Schleimhäuten auf". „Aus der Nase fließt eine seröse oder blutig-schleimige, widerlich riechende Flüssigkeit". „Beim Schneuzen können Knorpelstückchen, ja sogar Knochenpartikel zutage gefördert werden". „Über kurz oder lang ist das Septum perforiert, bald ist die gesamte Nasenbrücke zerstört und die Nasenflügel gehen geschwürig zugrunde."

Von Glücks eigenen Beobachtungen seien angeführt: „Die Knoten, welche an anderen Schleimhäuten, z. B. an der Zunge, lange persistieren, neigen hier (in der Nase) zum raschen Zerfall . . . ". In 46·4% der Fälle war das Septum bereits perforiert. Nur in etwa 9% wurden Knötchen angetroffen. „Gewöhnlich tritt die Perforation an der Grenze zwischen dem knöchernen und dem knorpeligen Anteile ein." „Die Verlegung der Nasengänge durch ganze „rotbraune" Borkenmassen einerseits und der häufig konstatierbare reichliche Ausfluß eines visziden, nicht selten blutig tingierten Schleimes sind weitere charakteristische Merkmale des Nasenprozesses." „ . . . . , daß alle Nasenknochen durch den Lepraprozeß leiden können".

Betreffs des Mundes führt Glück (de la Sota y Lastra zitierend) Folgendes an: „Leloir bemerkte auch, daß die vorderen Zähne, oben wie unten, durch ulzerösen Schwund des Zahnfleisches entblößt waren; . . . . ".

Aus einem der Sektionsprotokolle Glücks: „Die Oberlippe zeigt an der Übergangsstelle in die Schleimhaut des Mundes einen oberflächlichen exulzerierten Saum mit unebener, grau-braun belegter Oberfläche . . . . ".

Aus einem anderen Sektionsprotokoll: „Der Lippensaum der mäßig verdickten Oberlippe ist mit bräunlichen Borken bedeckt, die Schleimhaut daselbst oberflächlich verschwärt".

Meine Darlegungen zusammenfassend möchte ich sagen: Mir scheint es möglich, daß der Prozeß in der Nase usw. bei dem fraglichen Versuchsaffen in der Weise eingeleitet worden ist, daß die eingespritzten Leprabazillen (vielleicht nach Entwicklung) eine Ulzeration der Schleimhaut verursacht, und daß dann in der Nase vorkommende Bakterien eingegriffen und das Zerstörungswerk fortgesetzt haben (wie das wohl auch bei der Nasenlepra des Menschen geschieht).[1]) Das Vorkommen

---

[1]) Da ich keine Gelegenheit gehabt habe, Fälle von Nasenlepra zu sehen, sondern mich nach den in der Literatur zugänglichen Beschreibungen richten mußte, habe ich es für angezeigt erachtet, für Erfahrenere durch Abbildungen den fraglichen Prozeß zu veranschaulichen.

des Pilzmyzels scheint mir höchst bemerkenswert, da mehrere Forscher auf Grund von Kulturbeobachtungen zu der Ansicht gekommen sind, daß der Lepraerreger, außer in seiner gewöhnlichen Bazillenform, unter anderem auch als ein höherstehender, nicht säurefester Mikroorganismus auftreten kann.

Versuch II. Am 26. Februar 1912 wurde ein junger Macacus rhesus weiblichen Geschlechts mit derselben NaCl-Emulsion von Lepromgewebe, die beim Versuche I angewandt wurde, geimpft. Die Inokulation geschah auf folgende Weise: 1. intraperitoneal 5 *ccm*; 2. intraneural in den N. ischiadicus dxt. 1 *ccm*; 3. subkutan in die Haut beiderseits von der Nase 1 *ccm*; 4. submukös in die Schleimhaut auf dem Grunde jeder der beiden Nasenhälften $^1/_2$ *ccm*.

Zwei Tage nach der Impfung war jede Spur davon im Gesicht verschwunden. Die Wunde an der Injektionsstelle auf dem rechten Schenkel heilte vollständig erst nach ungefähr einem Monat.

15. April. In der Tiefe unter der Haut an dieser Impfungsstelle fühlt man einen erbsengroßen, harten, runden Knoten.

24. April. Das Tier, das die ganze Zeit über völlig munter gewesen ist, sitzt heute abends zusammengekauert und bewegt sich nur mit größter Schwierigkeit. Der Bauch ist stark aufgetrieben.

25. April (am 59. Tage) morgens. Wird tot gefunden.

Sektion sofort: Die Leiche gar nicht abgemagert. Der Bauch beträchtlich aufgetrieben. An den Impfungsstellen im Gesicht und am Bauch nichts zu sehen. An der Injektionsstelle am rechten Schenkel werden dagegen dicht unter der Haut neben einander zwei gelbweiße, harte Knötchen angetroffen, das eine gut hanfkorn-, das andere kaum stecknadelkopfgroß. Mehr in der Tiefe, in der Muskulatur neben dem N. ischiadicus, findet sich ein stecknadelkopfgroßes, gelbes käsiges Herdchen. Direktpräparate aus demselben (Karbolfuchsin-Methylenblau) zeigen zahlreiche säurefeste Stäbchen, teils vereinzelt, teils in kleineren Haufen von 2—10 Bazillen. Zellen sind in der nekrotischen Masse kaum zu sehen. An dem N. ischiadicus selbst sieht man eine ungefähr hanfkorngroße Verdickung. Der linke N. ischiadicus normal. Gehirn und Rückenmark normal.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle wird aus derselben ungefähr 50 *ccm* klare, bernsteingelbe Flüssigkeit entnommen. Die Dünndarmschlingen beträchtlich durch Gas aufgetrieben. Das Oment liegt frei ausgebreitet über den Därmen. Die Milz adhäriert teilweise an dem angrenzenden Peritoneum perietale. An der unteren Oberfläche des Zwerchfells werden vereinzelte, höchstens stecknadelkopfgroße, grauweiße, harte Knötchen beobachtet. Die beiden Pleurahöhlen sowie die Perikardialhöhle ohne fremden Inhalt. Auf den Pleurae parietales auf beiden Seiten findet sich hier und da ein stecknadelkopfgroßes Knötchen von demselben Aussehen wie die auf der unteren Fläche des Zwerchfells.



Ähnliche Knötchen in geringer Anzahl sowohl an der rechten wie an der linken Lunge. Im unteren Lappen der rechten Lunge findet sich eine mehr als haselnußgroße, käsige Kaverne. Im Mediastinum, dicht oberhalb des Herzens, eine walnußgroße, käsig durchsetzte Lymphdrüse.

Die Milz (Fig. 19) beträchtlich vergrößert, dunkelrot, von zäher Konsistenz, vollständig durchsetzt von bis erbsengroßen, zitronengelben Herden, die meisten käsig eingeschmolzen. Außerdem in geringerer Anzahl ganz kleine, grauweiße, harte Knötchen. Die Leber nicht vergrößert. Sie zeigt vereinzelte, hanfkorngroße, gelbweiße Knötchen. An einer Stelle, an der Incisura hepatis, ein bohnengroßer käsiger Herd. Ähnliche kleine Knötchen wie in der Leber finden sich über das Omen't hin und in dem Knochenmark der Schenkelknochen zerstreut. In der Gegend der Leberpforte wird eine haselnußgroße, verkäste Lymphdrüse angetroffen.

Nach Durchsägung des Schädels sieht man auf der linken unteren Nasenmuschel, die im übrigen stark gerötet ist, fünf kaum stecknadelkopfgroße, gelbe Herdchen.

Sonstige Organe: Rachen- und Verdauungstraktus, Pankreas, Nieren und Nebennieren, Inguinal- und andere nicht zuvor erwähnte Lymphdrüsen normal.

Direktpräparate von den käsigen Herden der verschiedenen Organe her: Im allgemeinen zahlreiche säurefeste Bazillen, vereinzelt und in kleineren Haufen von 2 bis etwa 10 Stück. Eine deutliche intrazelluläre Gruppierung wird nicht angetroffen. (Die Zellen fast vollständig in den nekrotischen Massen untergegangen.) In dem Nasensekret werden vereinzelte säurefeste Bazillen angetroffen.

Züchtung in meinem flüssigen Substrat: aus Nase, Herzblut, Lunge, Leber, Milz, Niere, Knochenmark. Von keinem Organ her ein deutlicher Wuchs von säurefesten Bazillen, obwohl in einigen Kölbchen vereinzelte solche angetroffen werden. Dagegen nach 24 Stunden bei 37° in sämtlichen Kölbchen Wuchs von nicht säurefesten Mikroorganismen. Nasensekret: Kokken und Stäbchen. Knochenmark: nur Diplokokken. Die übrigen Organe: teils Kokken (von Diplo- und Streptotypus), teils Stäbchen, meistens von diphtheroidem Typus.

Mikroskopische Untersuchung der verschiedenen Gewebe.

Gesichtshaut an der Injektionsstelle: normal, keine Bazillen.

Haut von der Injektionsstelle am rechten Schenkel: In dem subkutanen Gewebe liegt ein gut hanfkorngroßes, wohlabgegrenztes, in der Mitte vollständig käsig umgewandeltes Herdchen. In den äußeren Teilen desselben sind die Zellen wohlerhalten. Diese zeigen meistens einen sehr großen, runden oder polygonalen Protoplasmabauch und enthalten im allgemeinen nur einen großen, langgestreckten, runden oder eckigen Kern, der oft an der Peripherie liegt. Einige Zellen haben mehrere Kerne, 2—8, die jedoch nirgends so gelagert sind wie bei Langhansschen Riesenzellen. Ferner



finden sich kleine mononukleare Zellen mit stark dunkelgefärbtem Kern. In dem Teil des Herdes, der nicht käsig eingeschmolzen ist, finden sich zahlreiche, säurefeste, fast ausschließlich intrazellulär, in den großen Zellen (1 bis etwa 20 in jeder) liegende Bazillen. Auch im Inneren der käsigen Masse finden sich säurefeste Bazillen, in geringerer Anzahl.

Das kleinere, kaum stecknadelkopfgroße Herdchen dicht neben dem vorigen liegt gleichfalls in dem subkutanen Gewebe und besteht aus Zellen, die den eben beschriebenen ähneln. Ist teilweise nekrotisch. Keine Bazillen sind zu entdecken.

Das Herdchen in der Muskulatur, das teilweise auch käsig umgewandelt ist, zeigt denselben Bau wie das erstbeschriebene in der Subkutis. Säurefeste Bazillen intrazellulär in einer Anzahl von 1- etwa 20.

Lunge: Zahlreiche größere und kleinere Knötchen, welch letztere deutlich den interalveolaren Wänden angehören. Die Knötchen sind zusammengesetzt aus zu überwiegendem Teil sehr großen epithelioiden Zellen von runder oder polygonaler Form und mit im allgemeinen feinschaumigem Protoplasma. Die Kerne, oft an der Peripherie liegend, sind rund, länglich oder eckig. Manche von den Zellen sind mehrkernig mit 2—7 Kernen, die im Inneren des Protoplasmas, nicht am Rande wie bei den Langhansschen Riesenzellen liegen. Keine Zellen dieser letzteren Art werden angetroffen. Außer den genannten Zellen finden sich auch, besonders an der Peripherie der Knötchen, in geringerer Anzahl kleine mononukleare Zellen. Die größeren Herde sind zu großem Teil käsig umgewandelt, und man sieht in der käsigen Masse keine ganzen Zellen, sondern nur Kerne und Kernfragmente. Die großen Zellen enthalten säurefeste Bazillen in einer Anzahl von 1 bis etwa 30 Stück, im allgemeinen jedoch weniger als 10. Im Inneren der käsigen Masse werden vereinzelte säurefeste Bazillen angetroffen.

Die Leber ist durchsetzt von teils größeren, teils enormen Mengen von sehr kleinen, runden oder unregelmäßig gestalteten, scharf abgegrenzten Herdchen, welche ähnliche Zellen wie die in der Lunge zeigen. Herde von ähnlichem Zellenbau finden sich weiter in Milz, Knochenmark (aus dem Schenkelknochen), Oment, Nieren, der linken unteren Nasenmuschel und in dem adenoiden Gewebe der rechten Tonsille. Die meisten Herde von einiger Größe sind käsig degeneriert. Nirgends werden typische Langhanssche Riesenzellen angetroffen. Alle Herde der Organe enthalten zahlreiche säurefeste Bazillen (Fig. 20), zu überwiegendem Teil intrazellulär in den großen epithelioiden Zellen. Die Anzahl schwankt zwischen 1 und ungefähr 20, beträgt jedoch im allgemeinen weniger als 10 Stück. In einigen Zellen haben sie radiäre Anordnung. In den käsigen Massen vereinzelte säurefeste Bazillen.

Die Lymphdrüsen aus dem Mediastinum und aus der Gegend der Leberpforte sind zum größeren Teil käsig eingeschmolzen. Im übrigen ist das Lymphdrüsengewebe beinahe völlig von großen epithelioiden, meistenteils einkernigen Zellen ersetzt. Zahlreiche säurefeste Bazillen, 1- etwa 30, intrazellulär, in einigen Zellen mit radiärer Anord-



nung. Sonstige Organe: Stücke von Gehirn, Rückenmark, Zunge, Pankreas, Nebenniere ohne Veränderungen von Interesse.

Die Bazillen der Herde sind im allgemeinen körnig, ihrer Form nach völlig an den Lepra- (oder Tuberkel-) Bazillus erinnernd. Sie sind gramfest.

Am 25. April (unmittelbar nach der Sektion des Affen) wurden 5 Meerschweinchen subkutan in den einen Schenkel mit je 1 *ccm* einer NaCl-Emulsion eines spanischnußgroßen Stücks von der käsig durchsetzten Milz geimpft. Nach etwa 14 Tagen zeigten alle fünf in der Leistengegend oberhalb der Injektionsstelle eine ungefähr taubeneigroße Anschwellung. Bei einem der Tiere war die Haut über derselben geborsten. Bei Druck quoll eine gelbe, käsige Masse hervor. Diese zeigte in Direktpräparaten unerhörte Massen säurefester Bazillen, die in Haufen bis zu wenigstens 100 Stück lagen.

Die Tiere starben: eines am 17. Mai, zwei am 25. Mai, eines am 30. Mai und eines am 4. Juni, also nach einer Zeit, die zwischen ungefähr 3 und 5 Wochen variierte.

Bei Sektion zeigten die Meerschweinchen folgende Veränderungen: Sämtliche hatten in der rechten Leiste (der geimpften Seite) eine kaum taubeneigroße Geschwulst. Bei vier der Tiere war die Haut über derselben geplatzt, und bei Druck kam eine geringe Menge dicken, käsigen Inhalts hervor. Die Geschwulst im übrigen ziemlich hart. Bei dem fünften Tier war die Haut über der Geschwulst noch unversehrt. Man fühlte Fluktuation über einem kleineren Gebiet. Bei Ablösung der Haut zeigte es sich, daß die Geschwülste aus vergrößerten Lymphdrüsen bestanden, von denen einige käsig eingeschmolzen waren. Bei allen Tieren war die Milz etwas vergrößert, die Lungen dagegen ohne makroskopische Veränderungen. Im übrigen keine Organveränderungen.

Mikroskopische Untersuchung: Die Inguinallymphdrüsen zeigen bei allen dasselbe Bild. Das Lymphdrüsengewebe fast ganz verschwunden und durch ein gefäßreiches, von großen epithelioiden, im allgemeinen einkernigen Zellen, von runder oder polygonaler Form, aufgebautes Gewebe ersetzt. Der Kern der Zellen ist groß, rund, länglich oder eckig. Er liegt teils mehr nach dem Zentrum hin, teils nach auswärts gedrängt am Rande der Zelle. Ferner finden sich mehrkernige Zellen mit bis zu 10 Kernen, die über die Zelle hin verteilt liegen und nicht am Rande wie bei Langhansschen Riesenzellen. Diese Zellen haben im übrigen denselben Bau wie die einkernigen. Die Lymphdrüsen sind teilweise käsig umgewandelt. Bei Färbung nach Ziehl-Neelsen entdeckt man bereits bei schwacher Vergrößerung (105 facher) hier und da Gebiete, die wie bespritzt mit kleinen roten Farbenpunkten sind. Bei Immersion (Fig. 21) bietet sich ein Bild ungeheurer Massen säurefester Bazillen, überwiegend intrazellulär oder wenigstens in Kontakt mit Zellen liegend, gewöhnlich in großen Haufen, einige mit bis zu etwa 100 Stück Bazillen. Dieser ungeheure Bazillenreichtum wird bei vier von den Meerschweinchen angetroffen (am schönsten jedoch bei 2 von ihnen).



Bei einem dagegen, dem einen der am 25. Mai gestorbenen, finden sich nur Bazillen in geringer Zahl, höchstens 10 in jeder Zelle. Außer den säurefesten Bazillen sieht man sowohl in den mit Methylenblau nachgefärbten Ziehl-Nelsen-Präparaten wie in Grampräparaten bei einem der Meerschweinchen, und zwar dem, welches zuletzt starb, und welches zu denen gehörte, bei denen die Haut über der Inguinalgeschwulst geborsten war, ein Netzwerk eines feinen, nicht säurefesten, gramfesten Myzeliums. Es besteht aus im allgemeinen feinen Fäden von ungefähr derselben Dicke wie die säurefesten Bazillen und einer Länge, die von der Länge dieser letzteren bis gut dem Zehnfachen derselben variiert. Hier und da an den Fäden kleine, kokkenähnliche Knospen und außerdem zahlreiche freie ebensolche kokkenähnliche Bildungen. Das Myzelium erinnert sehr an das, welches bei dem Nasenzerfallprozeß beim Affen I beobachtet wurde.

Die Milz zeigt bei allen Meerschweinchen eine großzellige Hyperplasie mit ähnlichen Zellen wie bei den Lymphdrüsen. Säurefeste Bazillen finden sich in geringer Anzahl. Da, wo sie vorkommen, liegen sie intrazellulär, 1 bis etwa 5 Stück in jeder Zelle. Leber und Lunge, die keine makroskopischen Veränderungen aufwiesen, zeigten bei allen Tieren (bei einem Meerschweinchen wurde aus Versehen die Lunge bei der Sektion nicht zur mikroskopischen Untersuchung entnommen) kleine Knötchen (in Leber zahlreiche, in Lunge sehr spärlich) von demselben Zellentypus, wie er oben bei den Lymphdrüsen beschrieben worden ist. Typische Riesenzellen nirgends. Säurefeste Bazillen in spärlicher Anzahl, intrazellulär, selten mehr als 5 in jeder Zelle. In der Lunge eines Meerschweinchens einige Zellen mit bis zu etwa 50 Stück. Die in den verschiedenen Organen gefundenen Bazillen stimmen morphologisch völlig mit dem Lepra- (oder Tuberkel-)Bazillus überein. Die Bazillen sind gramfest.

Ein mit bazillenreicher Lepromemulsion auf verschiedene Weise geimpfter Affe starb also nach 59 Tagen, außer einigen kleineren käsigen Knötchen an einer Injektionsstelle generalisierte käsige Herde in den meisten inneren Organen aufweisend. Sämtliche Veränderungen enthielten zahlreiche säurefeste, überwiegend in großen Zellen intrazellulär liegende Bazillen. Einige mit Emulsion von käsigem Material aus der Milz des Affen geimpfte Meerschweinchen starben mit Veränderungen, von denen einige (die Inguinallymphdrüsen) ein an lepröses Gewebe erinnerndes Bild, unter anderem mit Haufen von etwa 100 Stück Bazillen, aufwiesen.

Die Bedeutung der käsigen Veränderungen will ich in anderem Zusammenhange nach Versuch VI näher besprechen.

Versuch III. Am 26. Februar 1912 wurde ein junger Macacus rhesus männlichen Geschlechts, mit derselben Lepromemulsion, die in den Versuchen I und II angewendet wurde, auf folgende Weise geimpft: 1. intraperitoneal 5 *ccm*, 2. intraneural in den N. ischiadicus dext. 1 *ccm*,

3. subkutan auf beiden Seiten des Gesichts, in geringer Entfernung von der Nase, 1 *ccm*, 4. submukös $^1/_2$ *ccm* unter die Schleimhaut auf dem Grunde jeder der beiden Nasenhälften.

Schon am zweiten Tage nach der Injektion war jede Spur derselben im Gesicht vollständig verschwunden. Die Wunde, die behufs der Impfung in den N. ischiadicus auf der Hinterseite des rechten Schenkels angelegt worden war, zeigte wenig Neigung zu heilen. Sie zeigte am 12. März wulstig aufgetriebene Wundränder, und in der Tiefe derselben palpierte man ein erbsengroßes, ziemlich hartes Knötchen.

31. März. Die Wunde vollständig geheilt. Das Knötchen fühlt sich etwas kleiner an.

11. April (45. Tag). An der Injektionsstelle auf der linken Seite des Gesichts, gleich links vom Nasenrücken, hat sich allmählich ein kaum bohnengroßer, zum größeren Teil sich über das übrige Hautniveau erhebender Knoten ausgebildet. Er ist sehr hart, eben, rund und leicht gegen die Unterlage verschiebbar. Die Haut über ihm ist blauweiß und glänzend. An der Injektionsstelle in der rechten Gesichtshälfte gleich rechts vom Nasenrücken sieht man einen etwas kleineren runden Knoten. Er fühlt sich gleichfalls hart und eben an, es ist aber fast unmöglich, ihn gegen die Unterlage zu verschieben. Die Haut über demselben hat ungefähr normales Aussehen.

2. Mai (66. Tag) (Fig. 22). Der Knoten auf der linken Seite des Gesichts ist nun gut bohnengroß. Die Haut über demselben ist lebhaft gerötet. Der Knoten, der etwas weicher als vorher ist, hat sich fast pilzartig von der Umgebung abgesetzt, so daß die Ansatzfläche bedeutend schmäler als die diametral entgegengesetzte ist. Der Knoten auf der rechten Seite des Gesichtes ist bohnengroß, andauernd beträchtlich hart, nun ziemlich leicht gegen die Unterlage verschiebbar. Die Haut über demselben blaurot. Dicht unterhalb des unteren Pols dieses Knotens beginnt eine mehr diffuse, parallel mit der Längsrichtung der Nase sich zum Oberlippenrande hinab erstreckende Geschwulst. Sie mißt ungefähr 2 *cm* in der Länge und gut 1 *cm* in der Breite, ist überall weich wie die übrige Haut, ausgenommen auf einer Stelle ungefähr an der Mitte, innerhalb des Gebietes der Oberlippe, wo man in der Tiefe eine erbsengroße, runde Verhärtung fühlt. Die Haut der Anschwellung zeigt einen Stich ins Blaurote.

14. Mai. Der Knoten auf der linken Seite spanischnußgroß, ziemlich weich, teilweise fluktuierend. Die Haut darüber hellrot. Bei einem ganz kleinen Einschnitt treten einige Tropfen sanguinolenten, gallertigen, dünnen Inhalts hervor. Direktpräparate aus demselben zeigen hier und da ein extrazellulär liegendes, im allgemeinen ziemlich schlecht gefärbtes säurefestes Stäbchen. Außerdem an einigen Stellen Haufen nicht säurefester Diplokokken, sowie einige vereinzelte Streptokokkenketten. Kultur in meinem flüssigen Substrat ergab keinen Wuchs von säurefesten Bazillen, nur von nicht säurefesten Kokken. Der obere Knoten auf der rechten Seite, gleichfalls spanischnußgroß, andauernd recht hart. Im



übrigen wie vorher. Der Knoten in der Oberlippe nun bohnengroß, teilweise sich über das Niveau der angrenzenden Hautpartie erhebend und sehr hart. Die obenerwähnte, denselben umgebende, diffuse Geschwulst ganz verschwunden. Probeexzision: Als bei dem nicht betäubten Affen mit dem Messer in den Knoten hineingestochen wird, reagiert er gar nicht. Desgleichen nicht im mindesten, solange beim Schneiden das Messer sich innerhalb des Gewebes des Knotens hält. Sobald es aber in gesundes Gewebe hinauskommt, macht das Tier starke Abwehrbewegungen. Desgleichen beim Anlegen der Naht. Das ausgeschnittene erbsengroße Stück zeigt eine gelbweiße, glänzende, zäh harte Schnittfläche.

Mikroskopisches. Der Knoten liegt in dem obersten Teil der Muskelschicht, so daß er sowohl nach oben als nach unten zu von Muskelfasern umgeben ist, Er ist wohl abgegrenzt, schickt aber Ausläufer hier und da in das subkutane Gewebe empor. Der Knoten wird von zahlreichen Bindegewebszügen durchkreuzt, wodurch eine, wenn auch unvollständige Teilung desselben in kleinere Partien entsteht. Die Geschwulstmasse besteht zum größten Teile aus großen Zellen von spindelförmigem und polygonalem Typus. Die meisten sind einkernig mit einem großen, runden oder länglichen Kern, der bisweilen mehr in der Mitte der Zelle, bisweilen an der Peripherie liegt. Außer den einkernigen Zellen finden sich auch mehrkernige. Man sieht große Zellen mit 2—3, bis hinauf zu 8—9 Kernen. Bei diesen letzteren liegt ein Teil der Kerne in einer Reihe längs der Peripherie, andere liegen mehr im Zentrum. Einzelne Typen finden sich auch, die sich in keiner Hinsicht von Langhansschen Riesenzellen unterscheiden. Ferner, und zwar vorzugsweise nach der Peripherie der Geschwulst hin, Haufen von kleinen mononuklearen Zellen mit tiefgefärbtem Kern und schmalem Protoplasmasaum, sowie hier und da vereinzelten Plasmazellen. An einer Stelle, ungefähr innerhalb des oberen Drittels der Geschwulst, wird ein kleinerer Herd angetroffen, der fast ausschließlich aus polynuklearen Leukozyten besteht. In der Mitte desselben eine kleine Blutung. Die Geschwulst ist gefäßreich. Weder säurefeste noch andere Bakterien sind zu entdecken.

Das Knötchen in der Tiefe der Injektionsstelle am rechten Schenkel fühlt sich jetzt nur noch so groß wie ein kleines Schrotkorn an.

31. Mai. Die beiden oberen Knoten haben an Größe bedeutend abgenommen. Der rechte obere ist nun bedeutend weicher. Probeexzision aus diesem und dem linken. Die ausgeschnittenen, ungefähr erbsengroßen, obwohl mehr länglichen Stücke zeigen eine graugelbe Schnittfläche mit einem Stich ins Rote und sind von weichelastischer Konsistenz. Das Geschwulstgewebe zeigt beim Ausschneiden dieselbe Indolenz wie der oben beschriebene Knoten in der Oberlippe. Von diesem letzteren, von dem ein Stück am 14. Mai exzidiert wurde, sieht und fühlt man keine Spur mehr.

Mikroskopische Untersuchung der exzidierten Stücke. Die Geschwulst aus der linken Seite liegt im subkutanen Gewebe; die aus der rechten Seite etwas tiefer, im oberen Teile der Muskelschicht.



Beide sind wohlbegrenzt und entsenden kleinere Ausläufer in die Umgebung. Die Geschwülste werden von ganz kurzen Bindegewebszügen durchkreuzt, jedoch nicht so, daß man von einer Zerlegung in verschiedene Abteilungen sprechen kann. Die Geschwülste sind aus derselben Zellenart aufgebaut wie der oben beschriebene Knoten in der Oberlippe, große, einkernige, spindelförmige oder polygonale Zellen; mehrkernige, spärlicher vorkommende Zellen, darunter vereinzelte Langhans'sche Riesenzellen; weiter kleine mononukleare Zellen, besonders an der Peripherie; hier und da eine Plasmazelle und vereinzelte polynukleare Leukozyten. Das Gewebe ziemlich gefäßreich. In mit Ziehl-Neelsen gefärbten Schnitten kann man erst nach langem Suchen einen vereinzelten, extrazellulär liegenden, schlecht gefärbten Bazillus entdecken. Keine nicht säurefesten Bakterien.

Nach der Exzision verschwanden die Tumorreste allmählich. Nach ungefähr anderthalb Wochen sah und fühlte man nichts mehr von ihnen. Das Gesicht zeigt dasselbe Bild wie vor der Impfung.

20. Juni (37. Tag nach der Probeexzision aus dem Knoten in der Oberlippe). Auf der rechten Seite der Oberlippe, an derselben Stelle, wo der vorhergehende, seit etwa 3 Wochen vollständig verschwundene Knoten gelegen war, wird ein kaum erbsengroßer, lebhaft geröteter, harter, sich zum größeren Teil über das Hautniveau erhebender, runder Knoten angetroffen.

17. Juli (4 Monate und 20 Tage nach der Impfung). (Fig. 23.) Der Knoten hat allmählich an Größe zugenommen. Er hat sich vorzugsweise nach oben und hinten zu ausgebreitet. Im großen und ganzen ist er ziemlich rund, ungefähr 2 *cm* im Durchmesser haltend und $^1/_2$ *cm* sich über das Hautniveau erhebend. In seinem oberen medialen Teil zeigt er Lobierung in der Weise, daß ein ungefähr erbsengroßer, durch eine feine Furche in zwei Abteilungen gespaltener Knoten daselbst einen Vorsprung aus dem übrigen Tumor bildet. Die Farbe ist rot mit einem Stich ins Braune. Er ist sehr hart und zeigt in der Mitte einen ungefähr erbsengroßen, unregelmäßig begrenzten, ziemlich seichten Defekt. Der äußere untere Umfang des Defektes ist scharf geschnitten, wie mit einem Meißel abgehauen. Der Rand hart, kallös. Der obere mediale Rand dagegen mehr buchtig, sowie dünn und unterminiert. Der Geschwürsgrund gelb-braun, nach Abwaschen eine speckige Oberfläche zeigend. Ausstreichpräparate von Schabsel aus dem Geschwürsgrunde zeigen vereinzelte säurefeste Stäbchen. Ferner wird hier und da ein nicht säurefester Diplokokkus angetroffen. — Das Knötchen an der Injektionsstelle am Schenkel ist verschwunden.

19. August. Der Affe ist die ganze Zeit über seit der Impfung völlig munter gewesen. Heute sieht er im Gesichte etwas blaß geschwollen aus und zeigt Ödem im Skrotum.

24. August. Affe tot. Sektion sofort: Das Tier unbeträchtlich abgemagert. Der Knoten in der rechten Seite des Gesichtes im großen und ganzen wie am 17. Juli, der Defekt nur ein wenig größer. Die



Schnittfläche durch den Knoten ist gelbrot, marmoriert, mit kleineren, eingeschmolzenen Partien. An den verschiedenen Impfungsstellen nichts. Gehirn und Rückenmark normal. Der N. ischiadicus dxt. ist an der Injektionsstelle spindelförmig aufgetrieben und rot. Der linke N. ischiadicus normal. In der Bauchhöhle ein paar Eßlöffel gelblich opaleszierender, klarer Flüssigkeit. Die Pleurahöhlen und die Perikardialhöhle ohne fremden Inhalt. Die Lungen mit stecknadelkopfgroßen und kleineren, grauweißen, harten Knötchen übersät. Der größere Teil des unteren Lappens der rechten Lunge käsig umgewandelt. Die Leber und die Milz durchsetzt von erbsengroßen und kleineren, gelblichen Knoten, die größeren käsig eingeschmolzen. Ein walnußgroßes Paket käsig umgewandelter Lymphdrüsen wird nahe der Leberpforte angetroffen. Der Pankreaskopf in diesen Herd hineingezogen. In der Ileocökalgegend ein fast hühnereigroßes Paket von bis spanischnußgroßen, verkästen Lymphdrüsen. In der rechten Niere ein paar kaum erbsengroße, käsig eingeschmolzene Herde. Sowohl in der rechten wie in der linken Leiste eine erbsengroße, teilweise verkäste Lymphdrüse. Das Submaxillarisfach ausgefüllt von verkästen Lymphdrüsen. Im Knochenmark des Schenkelknochens zahlreiche, stecknadelkopfgroße, gelbe, ziemlich feste Herde. Nasenseptum, Nasenmuscheln (nach Durchsägung des Schädels), Schlundapparat und Verdauungskanal normal.

Direktpräparate von der Gesichtsgeschwulst: zahlreiche säurefeste Stäbchen, im allgemeinen nur in kleinen Gruppen von 3—4 Stück, sowie eine Menge vereinzelter. Teils intra-, teils extrazellulär. Außer den säurefesten Bakterien finden sich nicht säure-, aber gramfeste Mikroorganismen, nämlich kurze Stäbchen von genau demselben Typus wie die säurefesten, längeren Stäbchen, einige zu langen, ziemlich dicken Fäden ausgezogen. Ferner gleichsam körnige, kurze Stäbchen, Diplokokken und Streptokokken. Lunge, Leber, Milz, Knochenmark, Ileocökal- und Submaxillardrüsen: ziemlich reichlich säurefeste Bazillen, die im allgemeinen extrazellulär angetroffen werden (käsiges Gewebe mit untergegangenen Zellen).

Kultur wurde in meinem flüssigen Substrat mit Material aus Hautgeschwulst, Herzblut, Aszites, Leber, Milz und Knochenmark angestellt. Von keinem Material eigentlicher Wuchs von säurefesten Bazillen, obwohl hier und da ein solcher in den mit Leber- und Milzgewebe besäten Kölbchen angetroffen wird. Wuchs nicht säurefester Bakterien wurde in sämtlichen Kölbchen bereits nach 24 Stunden bei 37° erhalten. Von der Hautgeschwulst her gramfeste Kokken und längere und kürzere Stäbchen, einige von diphtheroidem Typus. Von den anderen Organen her gramfeste Kokken im allgemeinen von Diplotypus.

Mikroskopische Untersuchung der verschiedenen Gewebsveränderungen.

Die Gesichtsgeschwulst: Die Geschwulstmasse liegt zum überwiegenden Teile im subkutanen Gewebe und ist ziemlich wohlabgegrenzt, entsendet aber feinere, infiltrierende Züge in die Umgebung.



Sie ist durch Bänder von ziemlich dichtem Bindegewebe in kleinere Abteilungen zerlegt, von denen die größeren bereits makroskopisch als kaum hanfkorngroße, runde Inseln zu sehen sind. An einer Stelle entsprechend dem oben beschriebenen Substanzverlust in der Geschwulst, ist das Epithel verschwunden, und das dicht darunter liegende Gewebe (der Geschwürsgrund) besteht aus einer nekrotischen Masse, die aus Fibrin, roten Blutkörperchen, mono- und polynuklearen weißen Blutkörperchen nebst Kernfragmenten aufgebaut ist. Die kleineren Abteilungen der Neubildung sind aus großen epithelioiden, im allgemeinen runden Zellen zusammengesetzt. In einigen findet sich nur ein großer Kern, der entweder an der Peripherie oder mehr nach dem Zentrum zu liegt. Die meisten Zellen sind mehrkernig mit bis zu 10 Kernen, die jedoch nirgends an der Peripherie wie bei Langhansschen Riesenzellen, sondern über das Protoplasma verteilt liegen. Dieses ist in einigen Zellen deutlich vakuolisiert. Die größeren Abteilungen sind in der Mitte käsig nekrotisch. Nur an der Peripherie derselben sieht man erhaltene Zellen. Diese sind von demselben Typus wie die eben beschriebenen. In den käsigen Massen finden sich nur Kernfragmente. In den äußeren Partien der Geschwulst trifft man Haufen von kleinen mononuklearen Zellen mit stark gefärbtem Kern an. Die Geschwulst ist gefäßreich. Ziehl-Neelsen und Gram: Die großen Zellen schließen säurefeste Bazillen (Fig. 24) ein, deren Zahl zwischen 1 und etwa 30 variiert. In den Zellen, wo sie in größerer Anzahl vorhanden sind, liegen sie gewöhnlich in kleineren Haufen, zu 4—5 und mehr, über das Protoplasma hin verteilt. Auch in den käsigen Massen werden säurefeste Bazillen in ziemlich großer Anzahl angetroffen. Sie sind auch gramfest. Innerhalb des Gebietes des Geschwüres finden sich außer säurefesten Bazillen eine ganze Reihe anderer, nicht säure-, aber gramfester Bakterien. Man sieht solche, die der Form nach völlig den säurefesten gleichen, ferner längere, schmale und schließlich sehr lange und ziemlich dicke Fäden, von ähnlichem Typus wie die in den Nasenveränderungen usw. bei dem Affen im Versuch I beschriebenen. Außerdem kokkenähnliche Produkte, hauptsächlich von Diploform.

N. ischiadicus dxt.: Die äußere Nervenscheide stark verdickt, durchsetzt von kleinen mononuklearen Zellen mit tiefgefärbtem Kern. Solche auch im Innern der Nerven verbreitet. Keine Leukozyten oder andere fremde Zellformen. Keine säurefesten oder anderen Bakterien.

Lunge: Zahlreiche größere und kleinere Herde von im allgemeinen runder Form. Die größeren fast vollständig käsig umgewandelt, so daß man nur mit Kernen und Kernfragmenten vermischte nekrotische Masse findet. Erst an der äußersten Peripherie trifft man ganze Zellen an. Diese sind im allgemeinen rund oder polygonal, von mittlerer Größe, mit rundem oder eckigem, gewöhnlich nach der Peripherie der Zelle hingedrängtem Kern. Außerdem sehr große Zellen, ein Teil derselben mit mehreren, 2—4 Kernen, die nirgends am Rande, sondern mehr im Innern der Zelle liegen. Ferner kleine mononukleare Zellen. In der Umgebung der Herde sind die Alveolen beträchtlich zusammengedrängt. Die



kleinsten Knötchen sind nicht käsig degeneriert. Sie bestehen aus einem ziemlich lockeren Maschenwerk, mit Zellen der eben beschriebenen Formen (die proliferierten Zellen des Alveolargerüstes). In Ziehl-Neelsen-Präparaten sieht man intrazellulär liegende säurefeste Stäbchen, deren Anzahl zwischen 1 und etwa 30, im allgemeinen jedoch nicht mehr als 10 beträgt. An einigen Stellen liegen sie radiär angeordnet. In der käsigen Masse kaum irgendwelche Bazillen.

Leber, Milz, Niere und Knochenmark zeigen, die beiden ersteren zahlreich, die letzteren spärlicher, Herdchen von im allgemeinen runder Form und verschiedener Größe. Die größeren sind käsig nekrotisiert, so daß Zellen sich nur am Rande noch erhalten finden. Die Zellformen, die die Knötchen zusammensetzen, sind große epithelioide, runde oder polygonale Zellen mit großem, länglichem, rundem oder eckigem, oft nach der Peripherie der Zelle zu gelagertem Kern. Außer diesen einkernigen epithelioiden Zellen finden sich vereinzelte mehrkernige, etwas größer als die beschriebenen, mit 2—4 über das Protoplasma verteilten Kernen. Keine typischen Riesenzellen. Ferner kommen, und zwar besonders am Rande der Knötchen, Haufen von kleinen mononuklearen Zellen mit stark gefärbtem Kern vor. Die epithelioiden Zellen enthalten säurefeste Stäbchen gewöhnlich nur in ganz geringer Anzahl, 1—5, doch kann diese Anzahl in einigen Zellen auf etwa 30 steigen. Auch in den käsigen Massen finden sich ziemlich reichlich säurefeste Bazillen, hier extrazellulär (die Zellen sind zerfallen).

Lymphdrüsen aus der Ileocökalgegend: Das normale lymphoide Gewebe so gut wie vollständig durch käsige Massen ersetzt. Hier und da werden Inseln mit ziemlich gut erhaltenen Zellen angetroffen. Dies sind große, runde, epithelioide Zellen, einige einkernig, die meisten jedoch mit mehreren bis zu 7—10 Kernen, die nie wie in den typischen Langhansschen Riesenzellen geordnet, sondern über das Zellprotoplasma hin verteilt sind. Massen von säurefesten Bazillen werden in den Lymphdrüsen angetroffen. (Fig. 25.) Sie sind bereits bei schwacher Vergrößerung (105facher) als über das Gewebe verbreitete kleine rote Farbenfleckchen wahrnehmbar. Wo die Zellen erhalten sind, liegen die Bazillen so gut wie ausschließlich intrazellulär. Zellen finden sich mit wenigstens 40—50 Bazillen.

Lymphdrüse aus der Gegend der Leberpforte und Inguinallymphdrüsen: Dasselbe Aussehen wie die soeben beschriebenen Drüsen, säurefeste Bazillen, jedoch in bedeutend geringerer Anzahl. Sonstige Organe: Stücke von Gehirn, Rückenmark, Nasenseptum, Nasenmuschel, Zunge, Rachenschleimhaut, Pankreas ohne bemerkenswerte Veränderungen. — Die oben beschriebenen, in den verschiedenen Geweben angetroffenen säurefesten Bazillen gleichen morphologisch vollkommen Lepra- (oder Tuberkel-)Bazillen. Sie sind im allgemeinen nicht körnig, lassen sich nach Gram färben.

Bei einem unter anderem subkutan im Gesicht mit bazillenreicher Lepromemulsion geimpften Affen ent-

standen also an den Injektionsstellen Knoten, die nach vorgenommener Probeexzision, welche keine gut färbbaren säurefesten Bazillen zeigte, allmählich verschwanden. In der nicht geimpften Oberlippe entstand ferner ein kleines Knötchen, das nach Probeexzision, in der keine säurefesten Bazillen gefunden wurden, gleichfalls, wenigstens scheinbar, verschwand. Einen Monat später wurde jedoch an derselben Stelle ein ganz kleiner Knoten bemerkt, der allmählich zu einer fast zwetschkengroßen, braunroten Geschwulst, mit einer Vertiefung in der Mitte, auswuchs. Die Geschwulst war in ungefähr demselben Zustande noch bei dem etwa ein halbes Jahr nach der Impfung eingetretenen Tode des Tieres vorhanden. Schnitte aus derselben zeigten nun mikroskopisch große, meistens mehrkernige Zellen, einige mit Vakuolen. Intrazellulär in zahlreicher Menge säurefeste Bazillen, in einigen Zellen bis zu etwa 30 Stück. Im übrigen wies das Tier generalisierte, im allgemeinen käsige Veränderungen in den meisten inneren Organen auf. Die Herde enthielten im allgemeinen zahlreiche, überwiegend intrazellulär liegende, säurefeste Bazillen.

Was die große Geschwulst betrifft, so dürfte wohl nach dem klinischen Verlauf, dem histologischen Bau und der Anordnung und Lage der säurefesten Bazillen kein Zweifel darüber obwalten, daß sie ein völlig typisches Leprom wie beim Menschen war. Auf die Herde in den inneren Organen komme ich weiter unten, nach Versuch VI, zurück.

2. Impfversuch mit Reinkultur eines aus Blut eines Leprösen gezüchteten, säurefesten Stäbchens.

Versuch IV. Am 26. März 1912 wurde ein alter, männlicher Macacus rhesus mit der zweiten, etwa 14 Tage alten Generation einer der im vorigen Kapitel erwähnten, aus dem Blute eines Leprösen hergestellten, durchaus säurefesten Kulturen wie folgt geimpft: 1. intrazerebral 1 *ccm* in das linke Frontalgehirn; 2. intraneural je 2 *ccm* in die Nn. ischiadici. Die Wunden der letzteren Injektionsstellen waren erst nach etwa drei Wochen vollständig geheilt.

Am 17. Mai (52. Tage) zeigten sich auf der rechten Seite der Brust (Fig. 27), hauptsächlich längs eines Interkostalraumes von der Gegend der Mamilla an bis in die Axilla, vier gelblich-rosafarbene, scharf begrenzte, nicht erhabene, sich „landkartenartig" ausbreitende Flecke. In den nach Skarifikation vom ausgepreßten Gewebssaft angefertigten Präparaten konnten in sehr geringer Zahl sowohl säurefeste als nicht säurefeste Mikroorganismen teils frei, teils einzeln in mononuklearen



Zellen eingeschlossen nachgewiesen werden. Die Flecke sind nach drei Tagen verschwunden.

Am 26. Mai (61. Tage) wurde bei demselben Affen ein etwa markstückgroßer, hellroter, scharf begrenzter, nicht erhabener Fleck im Gesichte an der rechten Seite in der Nähe der Nase entdeckt. (Fig. 26.) Nach zwei Tagen war er wieder ganz verschwunden. Gewebssaft vom skarifizierten Flecke zeigte in den meisten Präparaten keine Mikrobien. In einzelnen aber sowohl säurefeste als nicht säurefeste Bakterien. Ein Präparat zeigte sogar mehrere Hunderte von säurefesten Bazillen nebst wenigen nicht säurefesten (Fig. 28). Beide Arten lagen überwiegend frei, einige aber waren in mononuklearen Zellen einzeln eingeschlossen. Die säurefesten waren kürzere und längere, gerade oder krumme Stäbchen, mit oder ohne Körnung, einige mit kölbchenförmigen Anschwellungen der Enden. Die Bazillen lagen teils vereinzelt, teils in Haufen mit paralleler und gekreuzter Anordnung. Die nicht säurefesten zeigten den Typus von Diplokokken, Streptokokken und kurzen Stäbchen.

Einige Zeit vor dem Erscheinen der Flecke war im Gesichte des Affen ab und zu auftretende, diffuse „fliegende" Rötung mehrmals wahrgenommen worden.

20. August. Das Tier, das bisher gesund ausgesehen hatte, sitzt heute zusammengekauert. Bewegt sich wenig. Frißt ungern.

Derselbe Zustand dauerte dann bis zum 29. August fort. Er lag da morgens fast leblos im Käfig. Wurde chloroformiert.

Sektion sofort vorgenommen. Ziemlich mager. Die Haare auf großen Teilen des Rückens, an Armen und Beinen abgefallen. An den Injektionsstellen nichts Bemerkenswertes. Gehirn, Rückenmark, N. ischiadici, N. mediani und ulnari normal. In der Bauchhöhle finden sich etwa zwei Eßlöffel klare, bernsteingelbe Flüssigkeit. Die Pleurahöhlen und die Perikardialhöhle ohne fremden Inhalt. Die beiden Lungen, besonders die linke, durchsetzt von kleineren käsigen Herden, die stellenweise zu größeren Gruppen verschmelzen. Leber und Milz möglicherweise etwas vergrößert. In beiden Organen je etwa zehn bis erbsengroße, gelbe, teilweise käsig eingeschmolzene Knötchen. Die Milz außerdem übersät mit äußerst kleinen, zum Teil kaum sichtbaren, grauweißen Knötchen von fester Konsistenz. Ähnliche Knötchen, sowie hier und da ein etwas größeres sind über das Oment zerstreut und in äußerst großer Zahl auf den beiden Nieren vorhanden. In der Gegend der Leberpforte sowie in der rechten Axille je zwei bohnengroße, teilweise verkäste Lymphdrüsen. Sonstige Organe: Pankreas, Nebennieren, Hoden und Nebenhoden, Knochenmark (aus den Schenkelknochen), Mund, Rachen, Nase und sonstige Teile der oberen Atemwege sowie der Verdauungskanal normal.

Direktpräparate vom Nasensekret und von den verkästen Herden der verschiedenen Organe. In der Nase keine säurefesten Bazillen. Solche werden dagegen in den käsigen Massen in ziemlich geringer Anzahl und extrazellulär angetroffen.



Kultur in meinem flüssigen Substrat: von Herzblut, Leber, Milz, Knochenmark, Aszites, Harn und Nasensekret. Es gelang nicht, Wuchs von säurefesten Bazillen zu erhalten. Dagegen, bereits nach 24 Stunden bei 37°, Wuchs von gramfesten Mikroorganismen: von Herzblut und Leber Diplokokken und kurze Stäbchen; von Milz und Aszites Diplokokken; von Knochenmark und Harn kein Wuchs. Vom Nasensekret Diplokokken, Streptokokken, längere und kürzere Stäbchen. Einige der Stäbchen vom Nasensekret her sowie die aus Herzblut und Leber gezüchteten zeigten diphtheroiden Typus.

Mikroskopische Untersuchung der Organe: Gehirn, Rückenmark, N. ischiadici an den Injektionsstellen ohne Veränderungen.

Die Lungen zeigen an einigen Stellen das Bild einer katarrhalen, an anderen das einer käsigen Pneumonie. Außerdem hier und da in den Alveolarwänden ganz kleine, locker aus epithelioiden Zellen aufgebaute Knötchen. Die meisten Zellen sind einkernig mit ziemlich großem Kern von runder oder eckiger Form und haben einen ziemlich großen Protoplasmabauch. Manche Zellen weisen 2—4 Kerne in ihrem Innern auf. Keine typischen Langhansschen Riesenzellen. Stellenweise trifft man ungeheuere Haufen (sichtbar schon bei schwächerer Vergrößerung, 105-facher) säurefester, ziemlich langer Stäbchen an. Die meisten liegen extrazellulär. Einige gruppieren sich um Zellen herum, eine geringe Anzahl liegt deutlich intrazellulär.

Leber: Zahlreiche kleinere und größere Herde. Die größeren, welche käsig umgewandelt sind, zeigen nur an der Peripherie wohlerhaltene Zellen, von demselben epithelioiden Typus wie in den Lungen, sowie kleine mononukleare Zellen. Die kleinsten Knötchen sind aus epithelioiden Zellen zusammengesetzt. Große Büschel säurefester Stäbchen, von demselben Aussehen wie die in den Lungen, die meisten extrazellulär in den käsigen Massen. Eine geringe Anzahl intrazellulär.

Ähnlich gebaute Herde finden sich in Milz, Nieren und Oment zahlreich; in Knochenmark, Pankreas, Nebenhoden spärlich. Lymphdrüsen aus der Leberpforte und der rechten Achselhöhle teilweise käsig umgewandelt. Im Übrigen nichts Bemerkenswertes. Alle diese Herde enthalten hier und da in der käsigen Masse große Büschel von säurefesten, der Regel nach extrazellulär liegenden Stäbchen des oben beschriebenen Charakters. Die Stäbchen sind gramfest. Nirgends in den Herden Langhanssche Riesenzellen.

Sonstige Organe: Hoden, Nasenseptum, Nasenmuschel, Zunge ohne bemerkenswerte Veränderungen.

Bei diesem Affen, der in Gehirn und N. ischiadici mit Reinkultur eines aus leprösem Blut gezüchteten säurefesten Bazillus geimpft worden war, entstanden also auf der Brust, längs einem Interkostalraum und im Gesichte wohlbegrenzte rote Flecke von kurzer Dauer, die sowohl säurefeste als vereinzelte nicht säurefeste Bakterien ent-



hielten. Das Tier starb mit generalisierten käsigen Herden in den inneren Organen. In den Herden zahlreiche, der Regel nach extrazellulär liegende, säurefeste Bazillen.

Die Flecke in diesem Falle scheinen mir in allen Beziehungen den bei menschlicher Lepra auftretenden Flecken von kürzerer Dauer zu entsprechen. Hansen und Looft sagen in ihrer Beschreibung derselben unter anderem: „Die Flecken bleiben verschieden lange Zeit bestehen, bisweilen nur einige Tage oder sogar noch kürzere Zeit, andere bestehen mehrere Jahre." Ferner, daß das Gesicht zu den gewöhnlichsten Stellen gehört, wo sie auftreten. „Doch sind der Rücken und die Interkostalräume sehr oft der Sitz für Flecken" usw.

Auf die verkästen Herde komme ich weiter unten, nach Versuch VI, zurück.

3. Impfversuche mit Reinkultur eines aus leprösem Blut gezüchteten, nicht säurefesten Mikroorganismus.

Aus einem Kölbchen mit dem aus dem Blute gezüchteten, in meinem flüssigen Substrat in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden Mikroorganismus wurde Isolierung in Agarplatten gemacht. Unter peinlichst sterilen Kautelen wurde Material von einer der am folgenden Tage aufgegangenen ganz kleinen Kolonien genommen und wieder in das flüssige Substrat gesät. In den folgenden sechs Generationen (darunter eine von vierundzwanzig Stunden auf Agar-Agar) während einer Zeit von etwa anderthalb Monaten, konnten keine säurefesten Bakterien entdeckt werden.

Versuch V. Mit einer solchen, 24 Stunden (37°) alten Kultur, die ungefähr 350,000.000 Kolonien [pro Kubikzentimeter enthielt, wurde am 6. Mai 1912 ein junger weiblicher Macacus rhesus folgendermaßen geimpft: 1. intraperitoneal 5 *ccm*, 2. intraneural in N. ischiadicus dext. 1 *ccm*, 3. subkutan auf beiden Seiten des Gesichts 1 *ccm*, 4. submukös $^1/_2$ *ccm* unter die Schleimhaut jeder Nasenhälfte.[1])

Die Wunde an der Injektionsstelle des rechten Oberschenkels war erst nach etwa vier Wochen ganz geheilt.

17. Juni. Der Affe hat während der letzten 14 Tage ab und zu kommende, diffuse, „fliegende" Rötung im Gesicht gezeigt. Heute (42. Tag) wird folgendes bemerkt: An der Dorsalseite des ersten Interphalangealgelenkes der Mittelzehe des linken Fußes (Fig. 29) erscheint

[1]) Die mit nicht säurefesten Bakterien geimpften Affen wurden von den anderen getrennt gehalten.

eine lebhaft rote, ein wenig erhabene Partie von etwa 1 *cm* Durchmesser. Ungefähr in ihrer Mitte sieht man eine erbsengroße, grauweiße, nicht geborstene Blase, sehr an eine gewöhnliche frische Brandblase erinnernd. Der Inhalt ist schleimig, fast eiterähnlich. An der Dorsalseite des ersten Interphalangealgelenkes des vierten Fingers der rechten Hand (Fig. 30) entdeckt man eine rote, der vorigen ganz ähnliche, etwas kleinere Läsion mit einer kleinen, geborstenen Blase in der Mitte.

Direktpräparate von beiden Blasen, besonders der unverletzten (Fig. 31—36), zeigten zahlreiche nicht säurefeste Bakterien, im allgemeinen von Kokkentypus, an einzelnen Stellen jedoch auch Stäbchen. Ferner fanden sich in spärlicherer Menge völlig säurefeste, der Regel nach körnige Stäbchen, die dem Lepra- (oder Tuberkel-) Bazillus völlig glichen. Die meisten lagen ohne sicheren Kontakt mit Zellen, hier und da einige jedoch auch intrazellulär in großen, ein- oder polymorphkernigen Zellen. Ferner kamen an vereinzelten Stellen runde Bildungen vor, die zahlreiche säurefeste Bazillen enthielten, einige davon bis über 20 Stück, mit paralleler, zigarrenbündelähnlicher Anordnung (Fig. 34). Ein Zellkern war nicht zu sehen. Außer den eben beschriebenen Bakterien wurden an ein paar Stellen einige eiförmige, rote, sporenähnliche Körper angetroffen (Fig. 36). Derartige Bildungen hatte ich schon mehrmals vorher in Kulturen aus den Affenorganen beobachtet, ohne ihnen weitere Bedeutung beizumessen. Da indessen Kedrowski einige genau gleiche abgebildet hat (Taf. VII, Fig. 38a in seiner Arbeit von 1910), die von ihm in Lepradiphtherideekulturen angetroffen worden sind, erachte ich eine Erwähnung meines Fundes für angebracht. Übrigens ist es ja nicht undenkbar, daß die fraglichen Körper einen Zusammenhang mit den von vielen Forschern, auch von mir selbst (Fig. 1), bei aus leprösem Material gezüchteten sog. Diphterideen beobachteten roten Bildungen haben. Was das gegenseitige Verhältnis zwischen den nicht säurefesten und den säurefesten Bakterien in den Blasen betrifft, so ist es an einigen Stellen derart, daß die Annahme eines Überganges der einen Art in die andere recht nahe liegt. Mehr darüber unten.

Das Tier ist ferner heute (17. Juni) beträchtlich heiser. Hat Schnupfen mit spärlichem, gelblich-grauem, nicht übelriechendem Sekret. Präparate desselben zeigen keine säurefesten Bazillen.

Einige Tage später wurde das Tier von einem anderen Affen an einem Ohr schwer gebissen. Die Wunde eiterte, und am 24. Juni abends ging das Tier ein. Außer den obenerwähnten Blasenaffektionen wurde nun auch auf der Dorsalseite des ersten Interphalangealgelenkes der Mittelzehe des rechten Fußes etwas angetroffen, was einer kleinen geborsteten Blase ähnelt. Die sogleich vorgenommene Sektion zeigte doppelseitige eitrige Pleuritis. In den Lungen mehrere erbsengroße oder etwas größere, graue, pneumonische Herde. In der rechten Leiste, in dem rechten Teil des Sakrums und in der Nähe der Injektionsstelle am N. ischiadicus dext. (also alles im Gebiete des geimpften Beines) je eine erbsengroße, verkäste Lymphdrüse. Mikroskopische Untersuchung von



Direktpräparaten: Massenhaft säurefeste Bazillen teils intrazellulär, teils frei. Nicht säurefeste Bakterien waren nicht sicher zu sehen. Alle übrigen Organe waren makroskopisch völlig normal. Direktpräparate und Kultur des Pleuraexsudates und des Inhalts der Lungenherde zeigten Abwesenheit von säurefesten Bazillen, aber scheinbare Reinkultur einer nicht säurefesten, sehr kleinen Diplobakterie. Die Todesursache war wahrscheinlich eine septische Infektion, vom gebissenen Ohre ausgegangen.

Vom Herzblut Wuchs von gramfesten Diplokokken und Streptokokken. Keine säurefesten Mikroorganismen.

Mikroskopische Untersuchung der Organe:

Haut über der Injektionsstelle am rechten Schenkel: Ein in mehrere Abschnitte geteilter, in der Kutis und der Subkutis liegender, teilweise käsiger Herd, der zum größten Teile aus mehrkernigen Zellen besteht. Ferner finden sich andere Zellen mit ziemlich großem Protoplasmakörper und einem länglichen, runden oder eckigen Kern. Keine Langhansschen Riesenzellen. Massenhaft säurefeste Bazillen, die meisten intrazellulär, bis zu etwa 80 Stück in jeder Zelle (Fig. 37). In Grampräparaten sieht man vereinzelte längere, gröbere Fäden.

Inguinallymphdrüse und Sakrallymphdrüse, beide von der rechten (geimpften) Seite: Die Drüsen teilweise verkäst, im übrigen ist das Lymphdrüsengewebe hier und da von großen ein- oder mehrkernigen epithelioiden Zellen ersetzt, die meisten mit einem großen, runden oder eckigen Kern. Keine Langhansschen Riesenzellen. Zahlreiche säurefeste Bazillen, die meisten intrazellulär liegend, in einer Anzahl von 1 bis etwa 10 in jeder Zelle (Fig. 38).

Die Blase an der rechten Hand liegt in der Subkutis. Überall an der Wand ein recht dicker, an polymorphkernigen Leukozyten und mononklearen Zellen mit kleinem Zellkörper reicher Fibrinbelag. Das anliegende Gewebe ist locker und zellenreich, besonders in den Papillen, und die Lymphräume und Blutgefäße sind weit. Nur selten kommen polymorphkernige Leukozyten vor. Kein für Lepra oder Tuberkulose spezifischer Bau des Gewebes. Die Epithelzellen sind öfters hydropisch gequollen.

Die Blase am linken Fuße ist in allem wesentlichen der an der Hand ähnlich.

Die Blase am rechten Fuße scheint im Korium entstanden zu sein. Die Reste der äußeren Wand bestehen aus nekrotischer Epidermis, der Boden aus nekrotischem Korium ohne Fibrinbelag. Im übrigen sind die Veränderungen ungefähr wie an der Hand. In keiner der Blasen werden säurefeste Bakterien angetroffen. Nur gramfeste Kokken und Stäbchen.

Lunge: Dicker, pleuritischer Belag aus mit polynuklearen Leukozyten durchsetzter Fibrinmasse. In den pneumonischen Herden der Lungen sind die Alveolen mehr oder weniger reichlich mit Zellen ausgefüllt. Diese sind teils große, blasse Zellen mit rundlichen, chromatinarmen Kernen und deutlichem Kerngerüst, teils polymorphkernige Leukozyten. Wenn die ersteren in der Mehrzahl sind, erinnert die Pneumonie



entschieden an die sog. desquamative Pneumonie beim Menschen; wenn die letzteren stark überwiegen, fast an einen kleinen Eiterherd. Auch in den entsprechenden Bronchien reichlich polymorphkernige Leukozyten. Fibrin wird nirgendwo gefunden. Keine säurefesten Bazillen, aber gramfeste Kokken (gewöhnlichen Staphylokokken ähnelnd).

Sonstige Organe: Gehirn, Rückenmark, N. ischiadicus dxt. an der Injektionsstelle, Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Pankreas, Knochenmark, alles ohne bemerkenswerte Veränderungen.

Ein mit Reinkultur des aus leprösem Blut gezüchteten, nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus geimpfter Affe zeigte also nach vorhergehenden Zeichen einer Allgemeininfektion (Rötung ab und zu im Gesicht) am 42. Tage Eruption kleiner Bläschen (auf der Dorsalseite eines Fingers und einer Zehe), die außer nicht säurefesten Mikroorganismen im allgemeinen von Kokkentypus auch sowohl extra- wie intrazellulär, sowie hier und da in einem runden Haufen liegende säurefeste Bazillen enthielt. Bei dem eine Woche später infolge eines Unfalls eingetroffenen Tode wurde (an einer Zehe) noch eine weitere (geborstene) Blase angetroffen. Ferner in der Haut an einer Injektionsstelle ein käsiger Herd sowie innerhalb des Lymphgefäßgebiets derselben Injektionsstelle einige verkäste Lymphdrüsen, erstere wie letztere zahlreiche, säurefeste, im allgemeinen intrazellulär liegende Bazillen enthaltend.

Besonders bemerkenswert in diesem Falle ist, daß das Tier nach vorgängigen deutlichen Zeichen einer Allgemeininfektion Veränderungen aufwies, die säurefeste Bazillen enthielten, trotzdem in der eingespritzten Kultur nur nicht säurefeste Mikroorganismen und zwar nur solche vom Kokken-, nicht vom Bazillentypus vorhanden gewesen waren. Geht man nun davon aus, daß die angetroffenen säurefesten Bazillen wirklich einen Zusammenhang mit dem Injektionsmaterial haben, so dürften es manche als das Wahrscheinlichste, um nicht zu sagen als „natürlich" ansehen, daß ich mit einer Mischkultur von säurefesten und nicht säurefesten Bakterien gearbeitet habe, wenn vielleicht die ersteren auch nur äußerst spärlich vorhanden gewesen und daher nicht von mir wahrgenommen worden sind. Einer solchen Deutung kann ich indessen keinesfalls beitreten, da ich weiß, daß das Ausgangsmaterial unter peinlichst sterilen Kautelen aus einer kleinen Kolonie auf einer Agarplatte (auf welchem Substrat die säurefesten Bazillen von diesem Leprafall her übrigens nicht wuchsen) entnommen wurde, und daß dann während sechs Generationen, darunter einer auf Agar-Agar (während vierundzwanzig Stunden), nur nicht säurefeste, kokkenähnliche



Bildungen, trotz zahlreicher Untersuchungen, haben entdeckt werden können. Wenn wir nun übrigens annehmen, daß die angetroffenen Veränderungen wirklich lepröser Natur sind, wer, der auch nur elementare Kenntnisse bezüglich der Bakteriologie der Lepra besitzt, wollte im Ernst glauben, daß eine Quantität Leprabazillen, so klein, daß während sechs Generationen keine Spur von ihr wahrgenommen werden kann, die obenerwähnten Veränderungen verursacht haben sollte? Wir haben dann weiter die andere Möglichkeit, daß die Entstehung der Veränderungen überhaupt nichts mit dem Injektionsmaterial zu schaffen hat. Hiergegen kann man anführen: 1. Was hat dann die Allgemeininfektion verursacht, deren Zeichen, die ab und zu auftretende Röte im Gesicht usw., sich erst nach etwa einem Monat einstellten, und bevor das Tier noch gebissen worden war? 2. Weshalb finden sich der Hautabszeß und die verkästen Lymphdrüsen gerade nur in dem Gebiete einer Injektionsstelle?

Auf die letztere Frage kann man ja antworten, daß, da die Wunde daselbst erst nach mehreren Wochen heilte, für Tuberkel- oder andere säurefeste Bazillen Gelegenheit bestand, dort einzudringen. Nun aber zeigt die pathologisch-anatomische Untersuchung u. a. zahlreiche, zu überwiegendem Teile intrazellulär, gewöhnlich in Haufen liegende Bazillen sowohl in dem Herde in der Haut als in den Lymphdrüsen. Ferner Abwesenheit Langhansscher Riesenzellen. Ein derartiges Bild ist man nicht gewohnt bei Tuberkulose zu sehen, wohl aber bei Lepra. Die Möglichkeit, daß ein anderer, zufällig hineingelangter Bazillus als der Tuberkelbazillus diese Veränderungen hervorgerufen haben sollte, braucht man wohl nicht ernstlich weiter zu diskutieren. Was die Blasen betrifft, so läßt sich auch hier der Einwand erheben, daß es sich um eine Hauttuberkulose handeln kann. Auf folgende Umstände möchte ich zugunsten der Lepra hinweisen: 1. Das Tier war mit Kultur eines von leprösem Blut herstammenden, nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus geimpft. 2. Die Blasenaffektionen, die sich erst am 42. Tage zeigten, hatten sich offenbar ziemlich rasch gebildet (wie das ja auch bei leprösem Pemphigus geschieht), da sie zwei Tage vorher nicht haben wahrgenommen werden können. 3. Die Blasen saßen auf der Dorsalseite eines Fingers und einer Zehe, wie oft bei Nervenlepra (wozu dann noch die später bei der Sektion an einer anderen Zehe angetroffene geborstene Blase kam). 4. Die nicht geborstene Blase, die das Aussehen einer Brandblase hatte und gleich der geborstenen von einer roten Zone umgeben war, wies einen schleimigen, fast eiterähnlichen Inhalt auf (siehe unten Babes' Beschreibung des leprösen Pemphigus!). Mikro-

skopisch zeigte der Inhalt säurefeste Bazillen meistens extra-, aber auch intrazellulär und auch in runden Haufen (mit bis zu etwa 25 Stück Bazillen in einem Haufen) liegend. Außer den säurefesten Bazillen wurden ferner in reichlicher Menge nicht säurefeste Mikroorganismen, hauptsächlich von Kokkentypus (wie die eingespritzten), angetroffen. Was das gegenseitige Verhältnis der Bakterien betrifft, so sei darauf hingewiesen, daß in gleicher Weise wie bei einigen Kulturen auch hier der Verdacht eines gewissen Zusammenhanges zwischen den säure- und den nicht säurefesten besteht.

Ich weiß nun nicht, ob der aus dem leprösen Blut reingezüchtete, nicht säurefeste streptokokkenähnliche Mikroorganismus wirklich wie ein gewöhnlicher Streptokokkus gebaut ist, oder ob dies nur scheinbar der Fall ist. Wäre dem aber auch so, so scheint sogar nichts Unmögliches darin zu liegen, daß ein Stäbchen aus einem Streptokokkus entstehen könnte. So beobachtete Arloing an aus Eiter gezüchteten Streptokokken, wie aus den Ketten Bazillen entstanden, und wie die Bazillen dann wieder zu Kokken wurden.

Als Stütze für die Annahme, daß kokkenähnliche Bildungen Bazillenform annehmen können, sei die wahrscheinliche Identität der Muchschen und der Michaelidèsschen Granula mit dem Tuberkelbazillus angeführt. Ferner Lutz' und Unnas Ansicht, daß der Lepramikroorganismus kein wirklicher solider Bazillus, sondern ein säurefester Kettenkokkus (Coccothrix) ist. Weiterhin Barannikows Beobachtungen an Lepromen und Kulturen, daß der Lepramikroorganismus, der eine Mannigfaltigkeit sowohl säurefester als nicht säurefester Formen aufweist, bisweilen als Streptokokkus (säurefester?) auftritt. Was dann den Übergang von Säureunbeständigkeit zu Säurebeständigkeit betrifft, so hat man ja z. B. die Tatsache, daß in einer Tuberkelbazillenkultur zu Anfang des Wachstums auch nicht säurefeste Formen vorkommen, die dann säurefest werden. Ferner unter anderen Muchs, Ferrans und Klepzoffs experimentelle Untersuchungen über den Tuberkelbazillus in derselben Hinsicht; Kedrowskis, Deycke-Paschas und Reschad-Beis, Beauchamp Williams und Bayons obenerwähnte Versuche mit ihren aus leprösem Gewebe reingezüchteten, nicht säurefesten Bakterien. Es geht hieraus hervor, daß durchaus nichts Absurdes in der Annahme zu liegen scheint, daß die von mir eingespritzten nicht säurefesten, kokkenähnlichen Mikroorganismen in säurefeste Stäbchen übergegangen sein könnten. Eine weitere Stütze hierfür liefern meine oben angeführten, an den Kulturen gemachten Beobachtungen.

Betreffs der zu den charakteristischen Symptomen der



Nervenlepra gehörenden Blasenbildung sagt Babes in seiner bekannten Abhandlung über Lepra in Nothnagels Spezieller Pathologie, 1901, im Kapitel Nervenlepra: „Die dritte charakteristische Form der Eruption ist die Blasenbildung (der lepröse Pemphigus). Derselben gehen manchmal verschiedene Übelkeiten, Fieber oder neuralgische Schmerzen voraus, während oft ohne dieselben plötzlich eine linsen- bis hühnereigroße Blase erscheint, mit gelbem, durchsichtigem Inhalt, ohne jede Reaktionserscheinung; erst nach einigen Stunden erscheint um dieselbe ein rötlicher Ring, indem sich die Blase vergrößert und der Inhalt trübe, selbst eiterig wird. Die Blasen platzen häufig" etc. Ferner: „Da nun in den Blasen, namentlich wenn sie vereitern, manchmal Leprabazillen nachweisbar sind" etc. „Die Blasen sind seltener im Gesichte zu finden, gewöhnlich erscheinen sie an den Extremitäten, in der Gegend des Knies, an der äußeren Fläche des Ellbogens, an den Fingern, auf dem Handrücken, seltener an anderen Stellen."

Leloir sagt von den Pemphigusblasen: „Au bout de 5 à 6 heures, elles sont déjà moins transparentes; elles sont entourées d'un mince anneau rougeâtre, de la largeur d'un ou plusieurs millimètres. Ces bulles s'étendent souvent successivement en même temps que l'anneau rouge s'élargit et que le liquide de la phlyctène devient laiteux et purulent." Dies über die Ahnlichkeit mit Blasen bei Nervenlepra.

Betreffs des pathologisch-anatomischen Baues der leprösen Pemphigusblase beim Menschen ist es mir nicht gelungen, eine Beschreibung in der Literatur zu finden. In meinem Falle zeigten die Schnitte (nach dem Tode) nichts Charakteristisches, weder für Lepra noch für Tuberkulose, während dagegen die Präparate, die noch zu Lebzeiten des Tieres von dem Inhalt angefertigt wurden, säurefeste Bazillen zeigten, die extra- und intrazellulär, sowie an einigen Stellen in runden Haufen lagen. Versuche einer „Differentialdiagnose" an Meerschweinchen usw. konnten in diesem Falle nicht gut angestellt werden, da der geringe Blaseninhalt für die wenigen Präparate verbraucht wurde. Die Beweiskraft einer derartigen Prüfung betrachte ich übrigens teils auf Grund der Beobachtungen anderer Forscher (siehe unten), teils auf Grund meiner eigenen im oben beschriebenen Versuch II als sehr zweifelhaft. Zudem war es mir klar, daß, wenn es sich um Hauttuberkulose handelte, dies sich unschwer an den Gewebeschnitten entscheiden lassen mußte.

Das Ergebnis unserer Überlegungen ist folgendes: Es ist sehr wahrscheinlich, daß sowohl die Blasen als auch der Herd in der Haut und die verkästen Lymphdrüsen lepröse Veränderungen waren, verursacht durch den eingespritzten, nicht säurefesten

streptokokkenähnlichen Mikroorganismus, der im Körper des Affen sich teilweise in säurefeste Bazillen transformiert hatte. Die Möglichkeit eines derartigen Umwandlungsprozesses wird ja auch durch meine obenerwähnten Beobachtungen an einigen Kulturen gestützt.

Versuch VI. Um noch genauer zuwege zu gehen, habe ich mir nach dem Tuscheverfahren Burris eine Kultur von einer Bakterie verschafft.

Von demselben beim vorigen Versuche angewandten streptokokkenähnlichen, nicht säurefesten Mikroorganismus ist es mir nach vieler Mühe gelungen, ein einziges Diploglied auf der Platte isoliert zu erhalten. Von der aus diesem aufgegangenen kleinen Kolonie habe ich in meinem flüssigen Nährboden eine Einbakterienkultur bekommen. Mit einer solchen 24 Stunden (37°) alten Kultur (etwa 300,000.000 Kolonien pro 1 *ccm*) wurde ein junger männlicher Macacus rhesus am 15. Juni 1912 folgenderweise geimpft: 1. intrazerebral 1 *ccm* ins rechte Frontalgehirn, 2. intraneural in die Nn. ischiadici je 2 *ccm*. Erst nach etwa fünf Wochen waren die Wunden an den Injektionsstellen des Oberschenkels vollständig geheilt.

Am 3. August merkt man, daß das Tier infolge von Beugekontraktur in dem Leistengelenke das rechte Bein beim Hüpfen hinaufgezogen hält. Kontraktion auch in den Knie-, Krural- und Zehengelenken. Die große Zehe ist in die anderen gelegt. Ferner nimmt man an der Rückenseite des linken Fußes in der äußeren Hälfte des Metatarsalgebietes einen etwa 3·5 *cm* langen, 2 *cm* breiten, ziemlich scharf begrenzten, ein wenig erhabenen Fleck von dunkel blauvioletter Farbe wahr (Fig. 16). Die Haut, die an dieser Stelle so gut wie alle Haare verloren hat, ist runzelig, grauweiß, feinschuppend und zeigt überdies drei oder vier stecknadelkopfgroße, helle Knötchen. Der nach Skarifikation ausgepreßte Gewebssaft zeigt in Farbenpräparaten keine säurefesten Bazillen, aber in einigen Gläsern einzelne Häufchen von nicht säurefesten Bakterien von diphtheroidem Aussehen.

Auch bei ein paar später vorgenommenen Skarifikationen wurden keine säurefesten Mikroorganismen angetroffen, wohl aber, das eine Mal, einige nicht säurefeste von dem obenerwähnten Aussehen.

28. August. Über dem unteren Radiusende des linken Arms findet sich eine beträchtliche, diffuse Anschwellung, die sich bei Palpation ganz hart anfühlt.

6. September. Die Anschwellung scheint etwas zugenommen zu haben. Sonst wie vorher. Heute wurde dieselbe röntgenphotographiert. Dr. Oskar Lindbom im Krankenhaus Sabbatsberg in Stockholm, der die Freundlichkeit hatte, die Aufnahme zu bewerkstelligen, sagt über die Befunde folgendes: „6./IX. Radius, Ulna und Karpalknochen weisen keine Knochenveränderungen auf. Der palpierten Anschwellung entspricht ein Weichteilschatten innerhalb des Gebietes des Handgelenks."



18. Dezember. Die Anschwellung ist allmählich zurückgegangen. Bei heute vorgenommener erneuter Röntgenuntersuchung wurden keine Knochenveränderungen wahrgenommen, und der am 6./IX. beobachtete Weichteilschatten war nur bedeutend vermindert; das Handgelenk scheint normales Aussehen zu haben.

Der Fleck auf dem linken Fuß, der noch Ende Oktober sehr deutlich war, ist nun verblaßt. Die Kontraktur im Hüftgelenk ungefähr dieselbe wie vorher. Das Bein ist andauernd auch im Kniegelenk gebeugt (wahrscheinlich wohl nur infolge der Kontraktur im Hüftgelenk). In den Krural- und Zehgelenken sind allmählich normale Verhältnisse eingetreten.

11. Febr. 1913. Das Tier ist krank. Hat Diarrhöe.

13. Febr. Zustand äußerst schlecht. Andauernd starke Beugekontraktur im rechten Hüft- und Kniegelenk. Stirbt am Mittag.

Sektion sofort: Nicht abgemagert. An den Injektionsstellen keine Veränderungen. Die Haut auf der Rückenseite des linken Fußes, wo der obenerwähnte Fleck vorhanden war, völlig normal. Ebenso völlig normale Verhältnisse am linken unteren Radiusende. Bei Eröffnung des Handgelenks zeigte sich der Synovialüberzug gerötet, und die Gelenkflüssigkeit ist ziemlich trübe. Gehirn, Rückenmark, N. ischiadici, Brust- und Bauchorgane (mit Ausnahme der leichten Rötung der Schleimhaut in dem mit flüssigem Inhalt gefüllten Dünn- und Dickdarm) sowie ferner der obere Atem- und Verdauungstraktus ohne Veränderungen.

Direktpräparate von der Gelenkflüssigkeit: Zahlreiche große mononukleare und polymorphkernige Zellen. Keine säurefesten Mikroorganismen, wohl aber nicht säurefeste, hauptsächlich von Diplokokkentypus (wie in dem Injektionsmaterial) sowie ferner Stäbchen von verschiedener Form (einige von diphtheroidem Typus). Alle diese Bakterien gramfest.

Kultur in meinem flüssigen Nährboden von Inhalt des linken Handgelenks, Herzblut, Leber und Milz. In sämtlichen Kölbchen nach 24 Stunden (37°) Wuchs von polymorphen, gram-, aber nicht säurefesten Bakterien, die Strepto- (Diplo-)kokkenform wie die injizierten sowie Stäbchen von wechselndem Aussehen zeigten. Keine säurefesten Bakterien. Bei Fortleitung auf gewöhnlichem Agar-Agar wuchsen aus sämtlichen Kölbchen nur äußerst kleine grauliche, ziemlich trockene Kolonien, genau denen gleichend, welche die zur Impfung angewandte streptokokkenähnliche Kultur auf diesem Substrat bildet. Eine besonders schöne Mannigfaltigkeit von Bakterienformen zeigten die Kolonien aus dem mit Lebergewebe beschickten Kölbchen. Dort wurden angetroffen (Fig. 39): diplokokkenähnliche Typen, eine Menge verschiedenartiger Stäbchen, u. a. diphtheroide; ferner lange segmentierte Fäden, deren einige kleine rote Körperchen enthielten (vgl. Fig. 1), die bei Färbung mit bloßem Methylenblau hervortraten und demnach nichts mit Säurefestigkeit zu tun haben. Diese Mikroorganismen erinnern vollkommen an eine ganze Reihe der in Kedrowskis Arbeit abgebildeten.

Um eventuell die Möglichkeit auszuschließen, daß das fragliche



Bakterium ein gewöhnliches septisches (mit der Diarrhöe in Verbindung stehendes) war, impfte ich am 20./II. folgende Tiere mit der Ursprungskultur des mit Lebergewebe besäten Kölbchens: ein Kaninchen intravenös 1 *ccm*; ein Meerschweinchen intraperitoneal 2 *ccm*; eine weiße Maus subkutan $^1/_2$ *ccm*. Keine merkbare Wirkung (noch 14 Tage später).

Mikroskopische Untersuchung der Organe: Gehirn, N. ischiadici, Lunge, Leber, Milz normal.

Synovialbekleidung des linken Handgelenks: Die Synovialmembran und die Synovialzotten infiltriert mit poly- und mononuklearen Zellen. Nichts für lepröses Gewebe Charakteristisches. Keine säurefesten Bakterien, aber gramfeste von Kokken- und Stäbchentypus.

Bei einem Affen, geimpft ins Gehirn und in die Nn. ischiadici mit nach Burris Tuscheverfahren hergestellter Einbakterienkultur des in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden, nicht säurefesten Mikroorganismus, entstand also am 49. Tage auf der Rückenseite des einen Fußes ein blauvioletter, mehrere Monate hindurch bestehen bleibender Fleck. Säurefeste Bakterien konnten in demselben nicht entdeckt werden, wohl aber vereinzelte Gruppen nicht säurefester, von diphtheroidem Typus: Ferner, nach bzw. 49 und 69 Tagen, eine noch am Tode (8 Monate nach der Impfung) bestehende Kontraktur im Hüftgelenk und eine nach einigen Monaten verschwindende harte Anschwellung über dem unteren Radiusende des einen Armes, der im Röntgenbild Weichteilschatten, aber keine anderen Veränderungen zeigte. Bei dem unter Diarrhöesymptomen eingegangenen Tiere wurden außer Entzündung in dem linken Handgelenk keine bemerkenswerten Veränderungen angetroffen. Kultur aus den verschiedenen Organen eines sehr polymorphen, nicht säurefesten Mikroorganismus.

Was die Bedeutung der bei diesem Affen erhaltenen Veränderungen betrifft, so will ich mich kurz fassen.

Das Aussehen des Flecks spricht in keiner Hinsicht dagegen, daß es ein lepröser Fleck sein kann. Der Umstand, daß keine säurefesten Bazillen angetroffen worden sind, beweist auch nichts dagegen. Denn es ist ja eine bekannte Sache, daß man sehr oft keine solche auch bei den Flecken bei menschlicher Lepra findet, die ja auch deshalb von mehreren Forschern als rein trophoneurotische Veränderungen und nicht bazilläre angesehen werden. Ob die in dem Fleck angetroffenen Diphtherideen etwas zu bedeuten haben, kann ich natürlich nicht entscheiden. Da indessen diphtheriebazillenähnliche Mikroorganismen von zahlreichen Forschern aus menschlichem leprösem Material reingezüchtet worden und einige der Ansicht sind, daß diese Diphtherideen nichts anderes sind als der

Leprabazillus in einer nicht säurefesten Entwicklungsphase, so habe ich eine Erwähnung meiner in dem Fleck gemachten Befunde für angezeigt erachtet. Ob die Kontraktur an dem einen Bein etwas mit ähnlichen Prozessen bei menschlicher Nervenlepra zu schaffen hat, läßt sich natürlich nicht sagen. Bemerken will ich nur, daß von den etwa 300 Affen (die meisten gleichfalls in den N. ischiadicus geimpft), die während des letzten Jahres in der Staatsmedizinischen Anstalt zu Poliomyelitisversuchen verbraucht worden sind, keine Kontrakturen aufgewiesen hat. Über die Bedeutung der Anschwellung am linken unteren Radiusende und die Entzündung im linken Handgelenk kann ich mich nicht äußern. Sehr bemerkenswert scheint mir jedoch die sowohl vom Gelenkinhalt als von verschiedenen inneren Organen erhaltene Kultur eines sehr polymorphen, nicht säurefesten, an den Kedrowskischen stark erinnernden Mikroorganismus.

4. Diskussion über erhaltene käsige Veränderungen.

Bei vier von meinen fünf zur Sektion gekommenen Versuchsaffen wurden käsige Veränderungen angetroffen, die bei dreien generalisiert in den meisten inneren Organen, bei einem mehr lokal, innerhalb des Lymphgefäßgebietes einer Injektionsstelle, vorkamen. In diesen sämtlichen Herden fanden sich in reicher Menge säurefeste, leicht färbbare Bazillen, die bei dreien der Tiere zu überwiegendem Teile intrazellulär in großen, epithelioiden, mit einem oder mehreren (jedoch nicht randständigen) Kernen ausgestatteten Zellen, bei einem (Versuch 4) im allgemeinen extrazellulär lagen. Fünf mit Emulsion von käsigem Material (aus der Milz des Affen in Versuch 2) subkutan in den einen Schenkel geimpfte Meerschweinchen starben nach ungefähr einem Monat; sie zeigten außer mikroskopischen, säurefeste Bazillen in spärlicher Menge enthaltenden Veränderungen in Leber, Milz und Lunge großenteils verkäste und im übrigen großzelliges Gewebe aufweisende Inguinallymphdrüsen (den geimpften Beinen angehörend). In den meisten dieser Lymphdrüsen fanden sich ungeheure Massen säurefester, der Regel nach intrazellulär oder in Kontakt mit Zellen liegender Bazillen, unter anderem in Haufen bis zu etwa 100 Exemplaren. Die Lymphdrüsen zeigten, mit anderen Worten, ein Bild (Fig. 21), von dem man nicht behaupten kann, daß es einer tuberkulösen Veränderung ähnelt, in hohem Grade dagegen denjenigen Veränderungen, die man als charakteristisch für Lepra anzusehen gewohnt ist.

Käsige, sowohl bei menschlicher als bei experimenteller Lepra oft beobachtete Veränderungen, die sich makroskopisch nicht von Tuberkulose unterscheiden, fertigen noch immer die meisten Lepraforscher mit den Worten „natürlich Tuberkulose" ab. Indessen gibt es Forscher, die anderer Ansicht sind, unter ihnen Kedrowski, der sich folgendermaßen ausdrückt: „Ich halte es für bewiesen, daß die Leprabazillen im Körper des Menschen (und auch der Tiere) Veränderungen hervorrufen können, die sich in nichts von denjenigen unterscheiden, die gewöhnlich bei Tuberkulose beobachtet werden." Kedrowski, der bei seinen vieljährigen experimentellen Leprastudien mit Impfungen an Kaninchen und Mäusen käsige, generalisierte Veränderungen erhalten hat, widmet diesen in seiner gediegenen Arbeit, in Zeitschrift f. Hygiene 1910, eine eingehende Erörterung, wobei er auch die Resultate der verschiedenen Forscher und die Stellung, die sie in dieser Frage einnehmen, relatiert. Da ich nun bei einem Versuch, die bei meinen Affen erhaltenen käsigen Veränderungen als Lepra zu deuten, gezwungen sein würde, mich derselben Beweisführung wie Kedrowski zu bedienen und aus denselben Quellen schöpfen müßte wie er, so würde meine Erörterung nur eine Wiederholung derjenigen K.'s darstellen. Ich erachte es daher für das zweckmäßigste, betreffs der meisten Einzelheiten auf K.'s leicht zugängliche Arbeit zu verweisen, und begnüge mich hier damit, nur eine ganz kurze Übersicht über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Frage zu geben.

Nachdem Koch nach seiner Entdeckung des Tuberkelbazillus die Veränderungen, die derselbe in den Geweben hervorruft, genauer beschrieben und gewisse Dinge als spezifisch für Tuberkulose angegeben hatte, nämlich den Tuberkel mit den mit randständigen Kernen ausgestatteten Riesenzellen, die käsige Nekrose, die relative Bazillenarmut, die extrazelluläre Lage der Bazillen, ihre relativ schwere Färbbarkeit mit Karbolfuchsin sowie die leichte Übertragbarkeit der Tuberkulose auf einige Laboratoriumstiere, vor allem auf das Meerschweinchen, und nachdem Hansen und wenigstens teilweise auch Neisser als spezifisch für den typischen leprösen Prozeß betont hatten: die Abwesenheit von mit randständigen Kernen versehenen Riesenzellen, die Abwesenheit einer käsigen Nekrose, den Reichtum an Bazillen mit zu überwiegendem Teil intrazellulärer Lage (häufig in großen, vakuolisierten Zellen), oft in großen Haufen, die leichte Färbbarkeit der Bazillen mit Karbolfuchsin sowie die Unmöglichkeit, Lepra auf Tiere zu übertragen, waren zwei durchaus verschiedene Gebäude vorhanden: der Kochsche Tuberkelbau und der Hansen-Neissersche Leprabau, jeder aus für ihn spezifischem Baumaterial konstruiert. Prüft man



nun, wie es mit der Spezifizität des Materials gegangen ist, aus dem diese Gebäude errichtet worden sind, so findet man folgendes: Die typische Langhanssche Riesenzelle wurde außer bei einigen syphilitischen Veränderungen und bei sog. Fremdkörperprozessen von verschiedenen Forschern auch bei unzweideutigen leprösen Veränderungen in verschiedenen Geweben angetroffen. So wurden typische Riesenzellen in Lepromen und anderen Hautinfiltrationen bei Leprösen unter anderen von Ramón y Cajal, Schäffer, Boinet & Borrel, Hodara, Darier, Jadassohn, Dohi, Brutzer, Klingmüller, Tschlenow, Kayser & van Houtum, Tièche und Merian; in veränderten Nerven bei Lepra anaesthetica unter anderen von Arning, Blaschko, Klingmüller und Shiota beschrieben. Wenden wir uns dann den inneren Organen zu, so haben zahlreiche Forscher Veränderungen mit typischen Riesenzellen gefunden; hier ist es aber bedeutend leichter als bei Lepromen und Nervenverdickungen, den Prozeß als neben der leprösen Infektion einhergehende Tuberkulose zu erklären.

Was käsige Veränderungen betrifft, so fanden unter anderen Jadassohn, Dohi und Klingmüller solche in den von ihnen beschriebenen Hautaffektionen; Cramer, Arning, Blaschko und Shiota in verdickten Nervenstämmen. Käsige Veränderungen in den inneren Organen lepröser Leichen sind so gewöhnlich, daß ich es für unnötig erachte, näher auf die Beobachtungen der einzelnen Forscher einzugehen. Folgendes sei jedoch erwähnt.

Danielssen sagt 1871, daß das Vorkommen der Tuberkulose bei Aussatz so gewöhnlich ist, „daß sie bei 2 von 3 Leichenuntersuchungen an Aussätzigen angetroffen wird". Er machte ferner die Beobachtung, daß eine akute Tuberkulose in den inneren Organen oft ihren Anfang genau gleichzeitig mit dem Auftreten der leprösen Hauteruptionen nimmt. „Es liegt," sagt er, „viel näher, anzunehmen, daß dasselbe Irritament, das die leprösen Eruptionen in der Haut und Neubildungen im Bindegewebe der inneren Organe hervorrief, auch in anderen von den Geweben des Organismus imstande war die Tuberkulose zu entwickeln."

Prüft man ferner Hansens und Loofts Sektionsprotokolle (Hansens und Loofts Arbeit, 1894), so findet man, daß sie bei 89 obduzierten Fällen von Lepra tuberosa tuberkulöse Veränderungen, meistens in den Lungen, in 36 Fällen = etwas mehr als 40% gefunden haben; ferner bei 36 Fällen der makulo-anästhetischen Form in 14 = 39%. Arning fand Veränderungen mit tuberkulösem Aussehen in 65% der von ihm auf Honolulu obduzierten Fälle; Beaven Rake auf Tri-

nidad in ungefähr 30%. Diese beiden letzteren Autoren halten die von ihnen gefundenen käsigen Veränderungen für leprös. Angesichts solcher Zahlen fällt es wirklich schwer, sich mit Hansens und Loofts Erklärungen zufrieden zu geben, daß es eine Kombination von Tuberkulose und Lepra sei, worüber sie sich in folgender Weise äußern. „Den Grund der häufigen Kombination der zwei Krankheiten in unseren Anstalten suchen wir in der früheren großen Überfüllung derselben und in den infolgedessen schlechten sanitären Verhältnissen in denselben." Andererseits sind die Verff. darüber erstaunt, daß die einander so ähnlichen Tuberkel- und Leprabazillen so verschiedene Veränderungen hervorrufen. Sie bemerken unter anderem: „Welches der Grund für diesen auffallenden Unterschied in der Wirkung der einander so ähnlichen Tuberkel- und Leprabazillen sein mag, davon haben wir keine Idee." Auch läßt man sich nicht gern an Neissers Erklärung genügen, „daß auf Basis der Lepra eigenartige Formen der Tuberkulose zustande kommen, die bei Nichtleprösen ausbleiben". Weiterhin finden sich zahlreiche andere Beobachtungen, bei denen einige der Autoren die angetroffenen käsigen Veränderungen für entschieden leprös halten, während andere dieselben als tuberkulös betrachten oder zu verschiedenen eigenartigen Erklärungen greifen, wie z. B. Babes und Moscuna, welche zahlreiche Fälle von Lungenveränderungen bei Lepra untersucht haben: unter anderem zwei Fälle von käsiger Lungenentzündung mit Kavernen, wobei mikroskopisch säurefeste Bazillen sowie in dem einen Falle Streptokokken, in dem anderen Diplokokken angetroffen wurden. Die Veränderungen werden von diesen Autoren als durch Symbiose der Leprabazillen mit Streptokokken und Diplokokken verursacht erklärt.

Was die experimentelle Lepra betrifft, so haben die meisten Versuche in tuberkelähnlichen, im allgemeinen generalisierten Veränderungen resultiert. So erhielten Melcher und Ortmann bei ihren vielerörterten Versuchen 1885 mit Einimpfung leprösen Materials in Kaninchen unter anderem tuberkuloide, teilweise verkäste, größere und kleinere Herde in einigen inneren Organen. Zahlreiche säurefeste Bazillen auch in „Globi", hauptsächlich in großen, bisweilen vakuolisierten Zellen. Die Autoren glauben selber, daß die erhaltenen Veränderungen leprös waren. Wesener erhielt ähnliche Veränderungen bei 2 Kaninchen von 8 und deutete sie als tuberkulös. Wnukow konstatierte bei 15 von 20 mit leprösem Material geimpften Kaninchen Veränderungen, die er ohne weiteres als Tuberkulose anspricht. Thiroux impfte 5 Kaninchen mit leprösem Material und erhielt bei sämtlichen Veränderungen, die er als tuberkulös bezeichnet. Yamada, Toyama und



Kurita sowie vor allem Sugai erhielten bei mit leprösem Gewebsmaterial geimpften japanischen Tanzmäusen generalisierte kleine Knötchen, die als leprös betrachtet wurden. Nakano erhielt bei mit Leprommaterial geimpften japanischen Hausratten sowie bei Kaninchen und Meerschweinchen u. a. kleine Knötchen in inneren Organen.

Was Impfungen mit Kultur an Tieren betrifft, so haben sie u. a. in folgenden Fällen zu generalisierten Knötchen geführt. Kedrowski erhielt bei einer Menge Kaninchen und weißen Mäusen, die mit Kultur von ihm aus leprösem Material reingezüchteten, säurefesten und nicht säurefesten Mikroorganismen geimpft worden waren, generalisierte Knötchen in den inneren Organen, die in einigen Fällen mehr der Lepra, in anderen mehr der Tuberkulose ähnelten.

Gübert und Klitin fanden sowohl bei Kaninchen als bei Meerschweinchen Knötchen, unter anderem im Oment. Duval impfte verschiedene Tiere, wie japanische Tanzmäuse, weiße Mäuse und Meerschweinchen, mit seiner säurefesten Kultur und erhielt bei ihnen tuberkuloide generalisierte Knötchen in den inneren Organen. Ferner käsige Herde in Leber und Milz bei einem Affen, der im übrigen säurefeste Bazillen enthaltende Veränderungen aufwies, die auf gelungene experimentelle Lepra hindeuten, nämlich Flecke, Infraorbitalabszeß, Leprome, Nasenprozeß, Leptomeningitis, Herd im Schädel, wie diese Veränderungen oben beschrieben worden sind. Beauchamp Williams erhielt bei mit Kultur geimpften Meerschweinchen unter anderem Knötchen im Oment. Außerdem sei von bereits bekannteren Impfversuchen mit leprösem Gewebsmaterial erwähnt, daß Hansens beide, ferner Köbners sowie auch Babes' und Kalinderos Affen sämtlich an „Tuberkulose" starben.

Angesichts dieser Tatsachen: z. B. Danielssens, Hansens und Loofts, Arnings sowie Beaves Rakes großer Prozentsätze käsiger, tuberkuloseähnlicher Herde bei menschlichen Lepraleichen, Wnukows käsiger Herde bei 15 von 20 Kaninchen, Kedrowskis tuberkelähnlicher Veränderungen bei einer Menge Kaninchen und weißen Mäusen, wundert man sich darüber, daß unsere erfahrensten Lepraforscher, trotzdem man auf Grund der vollständigen morphologischen Übereinstimmung des Tuberkel- und Leprabazillus a priori voraussetzen muß, daß auch biologisch eine solche sich finden wird, sich nicht zu einem dem Anschein nach so einfachen Schlusse verstehen können, wie daß die beiden Bazillen, außer gewissen, für jeden von ihnen mehr eigentümlichen Gewebsveränderungen, auch solche hervorrufen können, die völlig einander gleichen, z. B. solche mit käsiger Nekrose, sondern daß sie höchst unnatürliche Noterklärungen zu konstruieren versuchen. Auch

findet sich nichts, was dagegen spricht, daß käsige Umwandlung bei Lepra entstehen kann. Der Leprabazillus verursacht eine chronische Entzündung mit hauptsächlich epithelioiden Zellen und Lymphozyten, wohingegen polymorphkernige Leukozyten der Regel nach fehlen. Wenn eine Nekrose dieses Gewebes, verursacht durch den Leprabazillus, entsteht, und eine solche muß ja theoretisch als möglich angesehen werden, so muß, da proteolytisches Ferment wahrscheinlich fehlt, das Produkt den Charakter von Käse erhalten.

Wie man aus den Tierversuchen ersieht, ist auch das bisher vermeintlich für die Tuberkulose reservierte Meerschweinchen von den Lepraimpfungen angegriffen worden, weshalb die Meerschweinchenprobe die ihr ursprünglich zugeschriebene differentialdiagnostische Bedeutung eingebüßt haben dürfte. Betreffs der Versuche, mit verschiedenen Färbungsmethoden die Bazillen von einander zu unterscheiden, herrscht keine Einigkeit. Die Methode des einen wird ganz oder teilweise von dem anderen verworfen. Was die Bazillenanzahl anbelangt, so weiß man, daß sie auch bei Lepra gering sein kann, ja, daß säurefeste Bazillen wenigstens scheinbar in unzweideutig leprösen Veränderungen vollständig fehlen und umgekehrt ziemlich zahlreich bei Tuberkulose angetroffen werden können. Was sich am besten zu halten scheint, sind die großen, vakuolisierten Zellen bei Lepra und die überwiegend intrazelluläre Lage der Bazillen (oft in „Globi").

Im großen und ganzen läßt es sich demnach nicht bestreiten, daß die Ansichten über die Pathologie der Lepra in gewissen Punkten im Kreise herumgegangen sind und sich stark derjenigen nähern, die Danielssen bereits vor mehreren Jahrzehnten aussprach, daß die Tuberkulose und die Lepra äußerst nahe verwandte Krankheiten sind, obwohl man ihm nicht beistimmen kann, „daß die eine (Lepra) in die andere (Tuberkulose) durch eine Modifikation der Bazillen übergehen könne, und daß daraus die häufige Kombination der zwei Krankheiten zu erklären sei" (zitiert nach Hansen und Looft).

Aus den obigen Erörterungen geht hervor, daß die bei meinen Versuchsaffen erhaltenen käsigen Veränderungen nicht ohne weiteres als „natürlich" Tuberkulose abgefertigt werden können, sondern daß man vielmehr sagen kann, daß die Veränderungen bei einigen der Tiere (Versuche 2, 3 und 5) mit größter Wahrscheinlichkeit leprös waren; daß auch die bei dem Affen in Versuch 4 sehr wohl es sein können, obwohl die Prozesse dort, vor allem infolge der überwiegend extrazellulären Lage der Bazillen, mehr tuberkuloseähnlich waren.



5. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

1. Es ist mir gelungen, sowohl von Blut als von einem unerhört bazillenreichen Leprom, beides von einem seit 5—6 Jahren an florider Lepra tuberosa leidenden Patienten stammend, in einem von mir zusammengesetzten flüssigen Nährboden Wuchs teils nicht säurefester, teils säurefester Mikroorganismen zu erhalten. Erstere traten unter verschiedenen Formen auf: die aus dem Blut gezüchteten in streptokokkenähnlichen, größeren und kleineren Verbänden; die vom Leprom herstammenden als verschieden große Stäbchen, meistens von diphtheroidem Typus. Die säurefesten Bakterien hatten im großen und ganzen das morphologische Aussehen des Leprabazillus. Sämtliche Formen gramfest.

2. Durch Behandlung der Mischkulturen mit 10% Antiformin gelang es, die säurefesten Bazillen in Reinkultur zu erhalten. Die aus dem Blut erlebten ihre 4. Generation (etwa 7 Wochen), die ganze Zeit über in völlig säurefestem Zustande; die vom Leprom her nur ihre 2. Generation.

3. Als sie sich in dieser Generation befanden, begannen nämlich nach einiger Zeit auch nicht säurefeste Mikroorganismen zu erscheinen, die in Gruppen gleich den säurefesten lagen und teils dieselben morphologischen Charaktere wie diese, teils mehr kokkenartigen Typus zeigten. Diese nicht säurefesten Elemente zeigten sich bei Aussaat in Aszitesagar völlig lebensfähig.

4. Reinkultur (Ausgangsmaterial eine kleine Kolonie auf Agarplatte) des aus dem Blute erhaltenen nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus zeigte andererseits ein paarmal Auftreten völlig säurefester Mikroorganismen teils von kurzem Streptokokkentypus, teils als körniger Stäbchen.

5. In einer alten, nicht mit Antiformin behandelten Kultur vom Leprom her wurde eine schleimartige Masse angetroffen, die mikroskopisch ein Maschenwerk von dicken, gram-, nicht aber säurefesten, myzelfädenähnlichen Verzweigungen sowie hier und da zwischen dem Maschenwerk völlig säurefeste, feinere, im allgemeinen kurze Fäden teilweise mit solcher Lage zeigte, daß starker Verdacht eines Zusammenhanges mit den nicht säurefesten Elementen bestand.

6. Bei einem mit Emulsion des obenerwähnten, unerhört bazillenreichen Leproms u. a. in der Nase geimpften Macacus rhesus entwickelte sich: Am 39. Tage aus beiden Nasenöffnungen Absonderung eines widerlich stinkenden Sekrets, außer säurefesten, mehr spärlich vorkommenden Bazillen und Kokken von banalem Aussehen, Massen eines nicht säure-, aber gramfesten

Pilzes enthaltend. Während der folgenden Tage: Perforation des vorderen Teiles des Nasenseptums, Durchbruch aus der Nase hinab in den Raum zwischen Oberlippe und Oberkiefer, ausgebreitete Geschwürsbildung der Nasen-Oberlippenschleimhaut usw. Tod am 42. Tage. Keine Veränderungen der inneren Organe. Die angegriffenen Partien enthielten an einigen Stellen (im Nasenflügel) säurefeste, extrazellulär in großen Haufen liegende, teilweise gut färbbare Bazillen (vermutlich dieselben, die eingeimpft worden). Im übrigen waren die nekrotischen Gewebspartien durchsetzt von einem gram-, nicht aber säurefesten Pilz, der u. a. alle Übergänge von kurzen, dem Lepraerreger morphologisch völlig ähnlichen Stäbchen bis zu langen, groben Fäden aufwies. In der großen Krypte der einen Tonsille lagen die Pilzfäden radiär angeordnet in aktinomyzesähnlichen Gruppen.

7. Ein zweiter Macacus rhesus, u. a. intraperitoneal mit derselben Lepromemulsion wie der vorige geimpft, starb nach 59 Tagen und zeigte nun teils einige käsige Herdchen an einer Injektionsstelle, teils zahlreiche käsige Knötchen in den meisten inneren Organen. Sämtliche Veränderungen enthielten säurefeste Bazillen, im allgemeinen intrazellulär in großen, ein- oder mehrkernigen Zellen, und der Zahl nach von 1 bis etwa 30 Stück wechselnd. Fünf Meerschweinchen, subkutan in den einen Schenkel mit Emulsion von käsigem Material aus der Milz des Affen geimpft, starben alle nach etwa 1 Monat. Die Leistenlymphdrüsen waren teilweise verkäst und im übrigen von einem gefäßreichen, von großen epithelioiden, ein- oder mehrkernigen Zellen aufgebauten Gewebe durchsetzt. Bei den meisten Tieren kolossale Massen (u. a. Haufen bis zu etwa 100 Stück) säurefester, im allgemeinen intrazellulär oder in Kontakt mit Zellen liegender Bazillen. Milz, Leber und Lunge zeigten mikroskopische Veränderungen von großzelligem Bau mit säurefesten Bazillen in mehr spärlicher Menge.

8. Ein dritter, mit der gleichen Lepromemulsion, u. a. subkutan ins Gesicht und intraperitoneal, geimpfter Macacus rhesus erhielt, außer zwei nach partieller Probeexzision verschwindenden, lokalen Knoten, nach etwa zwei Monaten auch einen Knoten in der nicht geimpften Oberlippe. Eine kurz danach entnommene Probeexzision aus diesem Knoten zeigte vollständige Abwesenheit säurefester Bazillen. Nach der Exzision verschwand der Rest des Knotens. Nach etwa einem Monat aber trat wieder an derselben Stelle ein Knoten auf, der sich allmählich zu einer ungefähr zwetschengroßen, rotbraunen, in der Mitte mit einer scharfrandigen Vertiefung versehenen Geschwulst entwickelte. Bei dem ein halbes Jahr nach der Impfung eingetretenen Tode des Affen zeigte die Geschwulst



ein aus großen epithelioiden (einige vakuolisiert), ein- und mehrkernigen Zellen zusammengesetztes Gewebe, das säurefeste Bazillen enthielt, die intrazellulär lagen und an Zahl zwischen 1 und etwa 30 Stück variierten. In den meisten inneren Organen käsige Herde, säurefeste Bazillen enthaltend, an einigen Stellen, wie in Ileocökallymphdrüsen, in großer Anzahl, bis zu etwa 50 Stück, intrazellulär, in großen, mehrenteils mehrkernigen Zellen.

9. Ein alter Macacus rhesus, in Gehirn und in N. ischiadici mit Reinkultur des aus dem leprösen Blute gezüchteten säurefesten Mikroorganismus geimpft, erhielt einige, nur ein paar Tage bestehen bleibende, hellrote Flecke, davon (am 52. Tage) vier auf der Brust, „landkartenartig“ sich längs einem Interkostalraum ausbreitend, sowie (am 61. Tage) einen im Gesicht. Einige Präparate von aus den skarifizierten Flecken ausgepreßtem Gewebssaft zeigten sowohl säurefeste als auch vereinzelte nicht säurefeste Mikroorganismen, im allgemeinen extrazellulär, einige wenige jedoch in mononuklearen Zellen eingeschlossen. Bei dem 3 Monate später eingetroffenen Tode des Tieres fanden sich in den meisten inneren Organen käsige Herde, große Büschel von säurefesten, im allgemeinen extrazellulär liegenden Bazillen enthaltend.

10. Ein Macacus rhesus, der u. a. in das Nervensystem mit sicherer Reinkultur des aus dem leprösem Blut gezüchteten, in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden, nicht säurefesten Mikroorganismus geimpft worden war, zeigte nach vorhergehenden, deutlichen Zeichen einer allgemeinen Infektion am 42. Tage auf der Dorsalseite eines Fingers eine nicht geborstene, von einer breiten roten Zone umgebene Blase, die einer frischen Brandblase glich, sowie ferner eine geborstene auf der Dorsalseite einer Zehe (lepröser Pemphigus?). Inhalt sowohl aus der unverletzten wie aus der geborstenen Blase zeigte in Direktpräparaten sowohl säurefeste als nicht säurefeste Bakterien, die teils intra-, teils extrazellulär und an einigen Stellen in runden Haufen lagen, darunter einer mit bis zu etwa 25 Stück säurefesten Bazillen. Bei dem kurz darauf durch einen Unfall verursachten Tode des Tieres wurden auch an einer anderen Zehe eine geborstene Blase und ferner innerhalb des Gebietes einer Injektionsstelle ein kutaner käsiger Herd sowie einige verkäste Lymphdrüsen angetroffen, beide mit zahlreichen säurefesten, im allgemeinen intrazellulär oder in Kontakt mit Zellen liegenden Bazillen.

11. Ein Macacus rhesus, in Gehirn und N. ischiadici mit nach Burris Tuscheverfahren hergestellter Einbakterienkultur desselben, nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus geimpft, zeigte am 49. Tage auf der Rücken-



seite des einen Fußes einen ziemlich großen, dunkel blau-violetten, mehrere Monate bestehen bleibenden Fleck. Der nach Skarifizieren des Fleckes ausgepreßte Gewebssaft zeigte keine säurefesten Bazillen, hier und da aber einen kleinen Haufen nicht säurefester, diphtherideenähnlicher Mikroorganismen. Ferner trat am selben Tage u. a. eine noch am Tode (8 Monate nach der Impfung) vorhandene Beugekontraktur des einen Hüftgelenkes auf. Einige Wochen später wurde eine harte, innerhalb der nächsten Monate zurückgehende Anschwellung über dem unteren Radiusende des einen Armes entdeckt. Das Röntgenbild zeigte einen Weichteilschatten. Beim Tode keine für Lepra charakteristischen Veränderungen. Aus den verschiedenen Organen Kultur eines sehr polymorphen, nicht säurefesten Mikroorganismus.

12. Meine Kulturstudien und Tierversuche haben mich zu der Überzeugung geführt, daß dem Lepramikroorganismus ein großer Polymorphismus eigen ist. So kann er als nicht säurefeste, streptokokken- und diplokokkenähnliche Bildungen, als Stäbchen von wechselndem, u. a. diphtheroidem, Typus usw. auftreten. Diese verschiedenen Formen sind zweifellos nur von einer höher stehenden, möglicherweise zur Klasse der Myzelpilze gehörigen Pflanze herstammende Bruchstücke, die das Vermögen selbständiger Entwicklung besitzen. Unter gewissen Bedingungen können derartige Elemente eine Art Kleid anlegen, das ihnen Alkoholsäureresistenz verleiht, wobei sie dann u. a. das Bild des klassischen Hansen-Neisserschen Typus darbieten.

13. Der Lepraerreger steht dem Tuberkelbazillus äußerst nahe, nicht nur in morphologischer, sondern auch in biologischer Hinsicht. Ich nehme durchaus Kedrowskis Standpunkt in dieser Frage ein und stimme seinen Worten bei: „Ich halte es für bewiesen, daß die Leprabazillen im Körper des Menschen (und auch der Tiere) Veränderungen hervorrufen können, die sich in nichts von denjenigen unterscheiden, die gewöhnlich bei Tuberkulose beobachtet werden.“

14. Da Meerschweinchen auch mit Leprabazillen infiziert werden können, so hat die Probe an diesen Tieren, in ihrem ursprünglichen Sinne, ihre differentialdiagnostische Bedeutung verloren. Auch der Wert der gebräuchlichen sog. spezifischen Nährböden dürfte nunmehr sehr zweifelhaft sein.

Literatur.

Arloing. Variations morphologiques et pathologiques de l'agent de l'infection purulente. Lyon Médical 1894. Nr. 76. p. 94. — Arning. Eine Lepraimpfung beim Menschen. Verhandlungen der deutschen derm. Gesellschaft. I. Kongreß. Prag. 1889. p. 9. — Derselbe. Zum Falle



Keanu, dem von Arning mit Lepra inokulierten Kanaka. Von Swift (Molokai), Occid. Med. Times. April 1890. Ref. Monatshefte f. praktische Dermat. 1890. p. 558. — Siehe auch Babes, Lepra. Handbuch der path. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1906. Ergänzungsband. Heft 1. pag. 169. — Derselbe. Zur Frage der viszeralen Lepra. Verhandlungen der deutschen dermat. Gesellschaft. IV. Kongreß. Breslau 1894. p. 441. — Derselbe. Eine eigentümliche Veränderung an den größeren Nervenstämmen bei einzelnen Fällen von Lepra. Verhandl. der deutschen derm. Ges. VI. Kongreß. Straßburg. 1898. p. 503. — Babes. Über die Kultur der von mir bei Lepra gefundenen Diphtheridee. Zentralblatt für Bakt. 1899. Bd. XXV. p. 125. — Derselbe. Die Lepra. Spezielle Pathologie und Therapie von Nothnagel. 1901. Bd. XXIV. Teil II. p. 1. — Derselbe. Lepra. Handbuch d. pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1906. Ergänzungsband. Heft 1. pag. 155. — Derselbe. Bemerkungen über die Kultur und die Übertragung des Leprabazillus. Zentralblatt für Bakt. 1911. Bd. LIX. p. 493. — Babes und Kalindero. Nach Babes, Lepra. Handb. der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1906. Ergänzungsband. Heft 1. p. 168. — Babes et Moscuna. Observations sur la lèpre pulmonaire. Arch. de méd. expér. 1899. Nr. 11. pag. 226. — Barannikow. Zur Frage über die Bakteriologie der Lepromata. (Vorläufige Mitteilung). Zentralblatt für Bakt. 1899. Bd. XXVI. pag. 113. — Derselbe. Beitrag zur Bakteriologie der Lepra. (Zweite vorläufige Mitteilung.) Ebenda 1900. Bd. XXVII. p. 709. — Derselbe. Beitrag zur Frage über die Bakteriologie der Lepromata. Derm. Zentralblatt. 1900. p. 229. — Derselbe. Beitrag zur Bakteriologie der Lepra. III. Bakterioskopische Analyse der Lepromata. Ebenda. 1901. Bd. XXIX. pag. 781. — Bargilli. Zit. nach Sugai. Lepra. 1909. Vol. VIII. pag. 158. — Bayon. Acid-fast and acid-resisting germs cultivated from cases of human leprosy, and their determination. Reprinted from The Journal of the London School of Tropical Medicine. Vol. I., Part. I. pag. 45. (Ohne Druckjahr, 1911?) — Derselbe. Demonstration of specimens relating to the culture of the leprosy bacillus. British Med. Journal. 1911. Nr. 2. pag. 1269. — Derselbe. Organismus cultivated from the lesions of human leprosy. 1912. Nr. 2. p. 458. — Bezançon, Griffon et Leredde. Précis de microbiologie clinique. 2 édit. Paris. 1910. pag. 454. — Blaschko. Diskussion über Jadassohns Vortrag. Verhandlungen der deutschen dermatologischen Ges. VI. Kongreß. Straßburg. 1898. pag. 520. — Boinet & Borrel. Zit. nach Jadassohn. Lepra. Handbuch der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. pag. 875. — Bordoni-Uffreduzzi. Über die Kultur der Leprabazillen. Zeitschrift für Hygiene. 1888. Bd. III. p. 178. — Derselbe. Notiz über Leprabazillen. Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie. 1888. Bd. V. pag. 56. — Derselbe. La coltivazione del bacillo della lebbra. Arch. per le scienze med. 1889. Vol. 12. p. 53. — Brutzer. Über einen Fall von Lepra tuberosa ohne Befund von Leprabazillen und über das Vorkommen von Riesenzellen in leprösen Hautinfiltrationen. Derm. Zeitschr. 1899. Bd. VI. pag. 494. — Burri. Das Tuscheverfahren. Jena. 1909. — y Cajal, Ramón. Sobre las células gigantes de la lepra y sus relaciones con las colonias del bacilo leproso. Gaceta sanitaria de Barcelona. 1890. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1891. Bd. IX. p. 236. — Campana. Tentativi ripetuti ma senza risultato positivo nella cultura del bacillo leproso. Riforma medica. 1889. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1889. Bd. VI. p. 701. — Derselbe. Un bacillo simile al bacillo leproso sviluppatosi in tentativi di coltura di tessuti con lepra tubercolare. Riforma medica. 1891. Nr. 14. p. 159. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1891. Bd. IX. p. 783. — Derselbe. Über einen mit dem Leprabazillus identischen Mikroorganismus usw. Verhandl. des II. internat. dermat. Kongresses. Wien 1892. p. 57. —



Derselbe. Morfologia del bacillo leproso coltivato. Clinica dermosifilitica della R. Universitá di Roma. 1894. Fasc. I. Ref. Baumgartens Jahresb. 1894. Bd. X. p. 311. — Derselbe. Über die Kultur des Leprabazillus und die Übertragung der Lepra auf Tiere. Zeitschrift für Hygiene. 1910. Bd. LXVII. p. 361. — Carrasquilla. Sérothérapie de la lèpre. Bogota 1899. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1899. Bd. XXVI. pag. 375. — Clegg. Some experiments on the cultivation of bacillus leprae. Philippine Journ. of Science. 1909. Serie B. Vol. 4. p. 77. — Derselbe. The cultivation of the leprosy bacillus. Ebenda. 1909. Serie B. Vol. 4. p. 403. — Cornil & Babes. Les Bactéries. Paris 1886. p. 756. — Couret. The behavior of bacillus leprae in cold blooded animals. Journ. of Exper. Med. 1911. Vol. XIII. p. 576. — Cramer. Über Nervenausschabung bei Lepra. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chir. 1892. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1892. pag. 754. — Currie, Brinckerhoff and Hollmann. On the cultivation of the bacillus of leprosy by the method of Clegg. Public Health Reports. 1910. pag. 1173. Zit. nach Currie, Clegg and Hollmann. Public Health Bulletin. Nr. 47. 1911. — Currie, Clegg and Hollmann. Studies upon leprosy. XIV. The artificial cultivation of the bacillus of leprosy. Public. Health Bulletin Nr. 47. September 1911. — Dieselben. Cultivation of the bacillus of leprosy. Lepra. 1912. Vol. XIII. pag. 71. — Czaplewski. Über einen aus einem Leprafalle gezüchteten alkohol- und säurefesten Bacillus aus der Tuberkelbazillengruppe. Zentralblatt für Bakt. 1898. Bd. XXIII. p. 97 und 189. — Danielssen. Beretning om Lungegaardshospitalets Virksomhed i Treaaret 1862—1864. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1865. pag. 677. — Derselbe. Beretning om Lungegaardshospitalets Virksomhed i Treaaret 1868—1870. Ebenda 1871. pag. 204. — Derselbe. Lungegaardshospitalets Virksomhed i Treaaret 1871—73. Ebenda 1874. p. 338. — Danielssen et Boeck. Traité de la Spédalskhed ou Eléphantiasis des Grecs. Paris. 1848. — Darier. Recherches anatomo-pathologiques et bactériologiques sur les taches érythématopigmentées de la lèpre. Leprakonferenz. Berlin 1897. III. p. 396. — Deycke-Pascha und Reschad-Bei. Neue Gesichtspunkte in der Leprafrage. Deutsche med. Wochenschrift. 1905. Nr. 13. p. 489 und Nr. 14. p. 545. — Dohi. Zur Histologie der Lepra, insbesondere über Leprazellen, Globi und Riesenzellen. Leprakonferenz. Berlin 1897. III. p. 427. — Ducrey. Tentativi di coltura del bacillo della lepra con risultato positivo. Giorn. Ital. d. malatt. vener. e. d. pelle. 1892. Nr. 27. p. 76. — Duval. The cultivation of the leprosy bacillus and the experimental production of leprosy in the Japanese dancing mouse. Journal of Exper. Med. 1910. Vol. XII. p. 649. — Derselbe. The cultivation of the leprosy bacillus from the human tissues with special reference to the amino-acids as culture-media. Ebenda 1911. Vol. XIII. p. 365. — Derselbe. The experimental production of leprosy in the monkey (Macacus rhesus). Ebenda 1911. Vol. XIII. p. 374. — Univ. of Pennsylvania Med. Bull. 1911. Vol. XXIII. pag. 665. — Derselbe. The organisms isolated from the lesion of human leprosy. British Med. Journal 1912. Nr. 2. p. 1189. — Duval and Couret. A further note upon the experimental production of leprosy in the monkey (Macacus rhesus), with a critical study of the culture employed. Journ. of Exper. Med. 1912. Vol. XV. p. 292. — Duval and Gurd. Experimental immunity with reference to the bacillus of leprosy. Journal of Exper. Med. 1911. Vol. XIV. p. 181. — Duval and Wellman. A critical study of the organisms cultivated from the lesions of human leprosy, with a consideration of their etiological significance. Journal of Infect. Diseas. 1912. Vol. XI. p. 116. — Dieselben. A new and efficient method of cultivating bacillus leprae from the tissues. Journal of the Am. Med. Assoc. 1912. Vol. LVIII. p. 1427. — Ferran. Sur l'obtention de la

tuberculose inflammatoire, de tubercules et de bacilles acido-resistants de Koch, au moyen de l'inoculation de bactéries non acido-résistantes, de culture facile et complètement atoxiques. Compt. rend. Soc. Biol. 1912. Nr. 72. p. 1072. — Derselbe. Sur la culture d'un second antigène non acido-résistant et parasite obligé contenu dans le virus tuberculeux naturel. Ebenda 1912. Nr. 73. p. 106. — Geldona. Zit. nach Sugai. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 158. — Gianturco. Ricerche istologiche e batteriologiche sulla lebbra. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1889. Bd. VI. p. 702. — Glück. Die Lepra der oberen Atmungs- und Verdauungswege. Leprakonferenz. Berlin 1897. I. pag. 18. — Gübert. Zur Bakteriologie der Lepra. Russkij Shurnal koshnych i weneritscheskich bolesnej. 1903. Bd. VI. Nr. 11. Ref. Baumgartens Jahresbuch 1903. Bd. XIX. p. 337. — Derselbe. Zur Bakteriologie der Lepra. Journal russe des maladies cutanées et vénériennes. 1903. VI. pag. 663. Zit. nach Kedrowski. Zeitschrift für Hygiene. 1910. Bd. LXVI. p. 78, 83. — Hansen. Undersögelser angäende spedalskhedens årsager. Norsk Magazin for Laegevidenskaben, 1874. Heft 9. — Derselbe. Bacillus leprae. Virch. Arch. 1880. Bd. LXXIX. p. 32. — Derselbe. Studien über Bac. leprae. Ebenda 1882. Bd. XC. p. 542. — Derselbe. Om de seneste undersögelser af baciller ved spedalskhed. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1883. p. 256. — Derselbe. Lepra. Handbuch der path. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1903. Bd. II. p. 178. — Hansen und Looft. Die Lepra vom klinischen und pathologisch-anatomischen Standpunkte. Bibl. med. 1894. Abt. D. II, Heft 2. — Hillairet et Gaucher. Note sur le parasitisme de la lèpre. Compt. rend. Soc. Biol. 1880. Nr. 32. p. 386. — Hodara. Zwei Fälle von Neurolepriden. Monatshefte für prakt. Dermat. 1897. Bd. XXV. p. 61. — van Houtum. Beschrijving van een geslaagde poging om den bacillus leprae te kweeken. Nederlandsch Tijdschr. voor Geneesk. 1903. Vol. I. p. 158. — v. Houtum en Kayser. Bemerkungen über einige merkwürdige Fälle von Lepra. Geneeskundig Tijdschrift van Nederlandsch Indie. Th. 46. Nr. 5. Ref. Lepra. 1906. Vol. VI. p. 200. — Jadassohn. Über tuberculoide Veränderungen in der Haut bei nicht tuberöser Lepra. Verhandlungen der deutschen derm. Ges. VI. Kongreß. Straßburg 1898. p. 508. — Derselbe. Lepra. Handbuch der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. p. 791. — Jitsch. Zitate nach Sugai. Lepra 1909. Vol. VIII. p. 158. — Kanthack and Barclay. Apparently successful cultivation of the bacillus leprae. British Med. Journal 1891. Nr. 1. p. 1222. — Dieselben. Cultivation of the bacillus leprae. Ebenda 1891. Nr. 2. p. 476. — Karlinski. Zur Bakteriologie der Lepra. Verhandlungen der deutschen dermatolog. Gesellschaft. VIII. Kongreß. Sarajewo 1903. pag. 68. — Kayser et van Houtum, Deux cas de lèpre abortive. Lepra 1905. Vol. V. p. 119. — Kedrowski. Über die Kultur der Lepraerreger. Zeitschrift für Hyg. 1901. Bd. XXXVII. pag. 52. — Derselbe. Experimentelle Erfahrungen über Lepraimpfungen bei Tieren. Zentralblatt für Bakt. 1904. Bd. XXXV. pag. 368. — Derselbe. Experimentelle Untersuchungen über Lepraimpfungen bei Tieren. (Zur Bakteriologie und pathologischen Anatomie der Lepra.) Zeitschrift für Hyg. 1910. Bd. LXVI. p. 1. — Kino. Zitate nach Jadassohn. Lepra. Handbuch der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. p. 816. — Kitasato. Die Lepra in Japan. Zeitschrift für Hyg. 1909. Bd. LXIII. p. 515. — Lepra. 1910. Vol. X. p. 150. — Klepzoff. Врачебная газета. 1912. Nr. 15. p. 615. Zit. nach Machow. Zentralblatt für Bakt. 1913. Bd. LXVII. p. 444. — Klingmüler. Über tuberkuloseähnliche Veränderungen der Haut mit Auftreten von epithelioiden-, Riesenzellen und Nekrose bei Lepra maculoanaesthetica. Lepra. 1900. Vol. I. p. 30. — Klitin. Die Mikrobiologie und die Pathogenität der Leprabazillen. Wojenno-medizinsky Jour. 1905.

Zit. nach Kedrowski. Zeitschrift für Hyg. 1910. Bd. LXVI. p. 79, 84. — Köbner. Übertragungsversuche von Lepra auf Tiere. Virch. A. 1882. Bd. LXXXVIII. p. 282. — Kolle u. Hetsch. Kapitel Lepra. Die exper. Bakt. und die Infektionskrankheiten usw. 1911. 3. Auflage. p. 468, 469. — Kritschewsky u. Bierger. Über die Beziehungen des Bacillus leprae Hansen zu einigen der Lepra zugeteilten Mikroorganismen. Charkower medizinisches Journal. 1912. Ref. Dermatologische Wochenschrift. 1912. Bd. LV. p. 1666. — Dieselben. Zur Frage über das Verhältnis des Bacillus leprae Hansen zu einigen bei Lepra gezüchteteten Mikroorganismen. Zeitschrift für Hyg. 1913. Bd. LXXII. pag. 509. — Leloir. Traité pratique et théorique de la lèpre. Paris 1886. — Levy, E. Ein neues aus einem Fall von Lepra gezüchtetes Bakterium aus der Klasse der Tuberkelbazillen. Studien über diese Klasse. Archiv für Hyg. 1897. Bd. XXX. p. 168. — Levy, F. La coltura artificiale del bacillo della lepra. Giorn. d. R. Soc. Ital. d'Igiene. 1902. Anno 24. Nr. 5. p. 219. Ref. Baumgartens Jahresb. 1902. Bd. XVIII. p. 356. — Lima und de Mello. Über das Vorkommen der einzelnen Lepraformen, sowie der Erscheinungen an Augen, Nase und Ohren. Übersetzt von Dr. A. Lutz. Monatshefte für prakt. Dermat. 1887. Bd. VI. p. 596, 645. — Liston and Williams. A streptothrix isolated from the spleen of a leper. Scientific Mem. by Offic. of the Med. and Sanit. Departm. of the Governm. of India. Calcutta. Nr. 51. 1912. Ref. Zentralblatt für Bakt. 1913. Bd. LVI. pag. 100. — Lutz. Zur Morphologie des Mikroorganismus der Lepra. Monatshefte f. prakt. Derm. Ergänzungsheft 1. 1886. p. 77. — Machow. Zur Frage über Kedrowskis „Leprakultur". Zentralblatt für Bakt. 1913. Bd. LXVII. pag. 434. — Marchoux. Culture d'un bacille acido-résistant provenant du mucus nasal des lépreux. Bull. Soc. de Patholog. exot. 1911. p. 89. Autoref. Lepra. 1911. Vol. XII. p. 97. — Marchoux et Bourret. Recherches sur la transmission de la lèpre. Ann. de l'Inst. Pasteur 1909. p. 513. — Melcher und Ortmann. I. Übertragung von Lepra auf Kaninchen. Berliner klinische Wochenschrift. 1885. pag. 193. — Dieselben. II. Experimentelle Darm- und Lymphdrüsenlepra bei Kaninchen. Berliner klinische Wochenschrift. 1886. pag. 135. — Merian. Zwei Fälle von Lepra mit tuberkuloiden Gewebsveränderungen. Dermatologische Wochenschrift 1912. Band LIV. p. 637. — Michaelidès. Über eine durch die Ziehlfärbung nicht darstellbare Form des Tuberkelbazillus. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1907. Bd. VIII. p. 79. — Much. Über die granuläre, nach Ziehl nicht färbbare Form des Tuberkulosevirus. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 1907. Bd. VIII. p. 85. — Derselbe. Über die nicht säurefesten Formen des Kochschen Tuberkelbazillus. Ebenda. 1907. Bd. VIII. p. 357. — Derselbe. Die nach Ziehl nicht darstellbaren Formen des Tuberkelbazillus. Berlin. klin. Wochenschr. 1908. Bd. XLV. p. 691. — Nakano. Über die künstliche Züchtung von Leprabazillen in Tierleichen. Arch. für Dermat. u. Syphilis. 1912. Bd. CXI. p. 819. — Derselbe. Experimentelle Untersuchungen über die Infektionsmöglichkeit von japanischen Hausratten, Kaninchen und Meerschweinchen mit Lepramaterial. Ebenda. 1912. Bd. CXIII. p. 781. — Neisser. Weitere Beiträge zur Ätiologie der Lepra. Vorläufige Mitteilung. Virch. Arch. 1881. Bd. LXXXIV. p. 514. — Derselbe. Lepra. v. Ziemssens. Handb. der spez. Pathologie und Therapie. 1883. Bd. XIV. p. 620. — Derselbe. Histologische und bakteriologische Leprauntersuchungen. Virch. Arch. 1886. Bd. CIII. p. 355. — Derselbe. Diskussion über Jadassohns Vortrag. Verhandl. d. deutsch. dermat. Ges. VI. Kongreß. Straßburg 1898. p. 522. — Nicolle, Charles. Reproduction expérimentale de la lèpre chez le singe. Semaine Méd. 1905. p. 116. — Lepra. 1905. Vol. V. p. 160. — Derselbe. Recherches expérimentales sur la lèpre. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1906. p. 389. —



Nicolle, Charles et Blaizot, L., Reproduction expérimentale de la lèpre chez les singes inférieurs. Compt. rend. Soc. Biol. 1910. Nr. 69. p. 231. — Dieselben. Essais de reproduction de la lèpre chez le chimpanzé et les singes inférieurs. Ebenda. 1911. Nr. 70. p. 991. — Profeta. Zit. nach Sugai. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 158. — Puschtiwoi. Noch über den Kartoffelsaft. Jeshenjedelnik 1900. Nr. 14. p. 240. Ref. Lepra. 1902. Vol. II. p. 183. — Rake, Beaven. Report on cultivation experiments with the bacillus leprae. British Med. Journ. 1888. Nr. 2. p. 215. — Dieselben. Äußerung in Pathological Society of London. Lancet. 1891. Dec. p. 1390. — Rake, Beaven, Buckmaster and Thomson. Report of the Leprosy Commission in India. London 1893. Ref. Baumgartens Jahresb. 1893. Bd. IX. p. 270. — Rivas. Paper read before the American Association of Pathologists and Bacteriologists. Philadelphia. 1912. Zit. nach Duval and Wellman. Journ. of Infect. Diseas. 1912. Vol. XI. p. 116. — Rost. The cultivation of the bacillus leprae. Indian Med. Gazette. May 1904. Ref. Lepra. 1905. Vol. V. p. 181. — Derselbe. Further notes on the treatment of leprosy by injections of leprolin. Ebenda. Dec. 1904. Ref. Lepra. Vol. V. p. 268. — Derselbe. On the pathology and treatment of leprosy. British Med. Journ. 1905. Nr. 1. p. 294. — Derselbe. Second clinical report on the treatment of leprosy by the use of a vaccine prepared from cultivations of the leprosy streptothrix and notes in connection with further experiments. Indian Med. Gazette. 1912. p. 258. Ref. Zentralbl. für Bakt. 1912. Bd. Nr. 55. p. 297. — Derselbe. The cultivation of the bacillus of leprosy and the treatment of cases by means of a vaccine prepared from the cultivations. Lepra. 1912. Vol. XII. p. 125. — Schäffer. Demonstration mikroskopischer Präparate zur Frage der viszeralen Lepra. Verhandl. der deutsch. dermat. Ges. IV. Kongreß. Breslau 1894. p. 445. — Derselbe. Die Viszeralerkrankungen der Leprösen. Lepra. 1900. Vol. I. p. 11 u. 1902. Vol. II. p. 57. — Scholtz und Klingmüller. Über Züchtungs-Versuche des Leprabazillus und über sogenanntes „Leprin". Lepra. 1900. Vol. I. p. 93. — Serra. Beitrag zum Studium des Leprabazillus. Autoref. in Lepra. 1910. Vol. IX. p. 217. — Derselbe. Inoculation de culture du bacille de Hansen dans l'oeil du lapin. Lepra. 1911. Vol. XII. p. 1. — Shibayama & Murata. Zit. nach Jadassohn. Lepra. Handb. der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. p. 816. — Shiga. Transactions, Bombay Med. Kongreß. 1909. Zit. nach Beauchamp Williams. Lepra. 1912. Vol. XII. p. 137. — Shiota. Über die tuberkuloiden Veränderungen der peripheren Nerven bei Lepra nervorum. Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1909. Bd. XIX. p. 553. — Silberschmidt. Experimentelles über Lepra. Zentralbl. für Bakt. 1909. Beilage zu Ref. Bd. XLIV. p. 119. — Spronck. De cultuur van den bacil van Hansen en de sero-diagnostiek van lepra. Nederlandsch Tijdschr. voor Geneesk. 1898. Vol. II. p. 522. — Sticker. Thesen über die Pathogenese der Lepra. Leprakonferenz. Berlin. 1897. I. p. 99. — Sticker & Dieudonné. Zit. nach Bayon. Reprint from Journ. of London School of Tropic. Med. Vol. I., Part. I. p. 46. — Sugai. Gelungene Übertragungsversuche mit Lepra bei Säugetieren. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 157. — Derselbe. Nachtrag zu gelungenen Übertragungsversuchen mit Lepra bei Säugetieren. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 203. — Tedeschi. Über die Übertragung von Lepra auf Tiere. Zentralbl. für Bakt. 1893. Bd. XIV. p. 113. — Teich. Beiträge zur Kultur des Leprabazillus. Zentralbl. für Bakter. 1899. Band XXV. p. 756. — Thiroux. Quelques tentatives d'inoculation de la lèpre. Ann. d'hyg. et de méd. colon. 1905. p. 148. Ref. Lepra. 1905. Vol. V. p. 184. — Thoma. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Lepra Arabum. Virch. Arch. 1873. Bd. LVII. p. 455. — Derselbe. Anatomisches über die Lepra.

Deutsch. Arch. für klin. Med. 1891. Bd. XLVII. p. 407. — Thompson. Australasian Med. Gazette. 1912. 31. p. 209, Zit. nach Duval and Wellman. Journ. of Infect. Diseas. 1912. Vol. XI. p. 116. — Tidswell, Frank. Note on Rosts „achloretic" culture medium. Report of the Board of Health on leprosy in N. S. Wales. 1904. p. 13. Ref. Lepra. 1906. Vol. VI. p. 196. — Tièche. Demonstration eines Falles von anästhetischer Lepra mit tuberkuloiden Veränderungen. Verhandl. der deutsch. dermat. Ges. IX. Kongreß. Bern 1906. p. 454. — Tschlenow. Eine neue Form von Hauttuberkulose. Monatshefte für praktische Dermatol. 1899. Bd. XXVIII. p. 252. — Twort. A method for isolating and growing the lepra bacillus of man. Preliminary note. Proceed of the Roy. Soc. of London. 1910. Series B. Vol. LXXXIII. p. 156. — Unna. Die Zusammensetzung des Leprabazillenschleims. Monatshefte für praktische Dermat. Bd. XXVI. p. 17. — Weil. Essais de culture du bacille lépreux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1905. p. 792. — Wellman. Personal communication. Zit. nach Duval and Wellman. Journ. of Infect. Diseas. 1912. Vol. XI. p. 116. — Wesener. Übertragungsversuche von Lepra auf Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1887. p. 289, 310, 334. — Derselbe. Zur Frage der Lepraübertragung auf Tiere. Zentralbl. für Bakt. 1888. Bd. III. p. 482. — Vildosola, Francisco I. Zit. nach Jadassohn. Lepra. Handb. der pathog. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. 1913. 2. Aufl. Bd. V. p. 816. — Williams, Beauchamp. Leprosy. A new wiew of its bacteriology and treatment. Supplement to „The Indian Medical Gazette". May 1911. p. 1. — Derselbe. A lecture on leprosy: A new wiew of its bacteriology and treatment. British Med. Journ. 1911. Nr. 2. p. 1582. — Derselbe. The cultivation of leprosy bacillus. Lepra. 1912. Vol. XII. p. 131. — Wnukow. Zur Bakteriologie der Lepra. Zentralbl. für Bakt. 1892. Bd. XII. p. 783. — Derselbe. Zur Lehre über Leprabazillen. Inaug.-Dissert. Kasan 1893. Zit. nach Kedrowski. Zeitschrift für Hyg. 1910. Bd. LXVI. p. 1. — Wolters. Der Bacillus leprae. Zusammenfassender Bericht über den Stand unserer Kenntnisse. Zentralblatt für Bakt. 1893. Bd. XIII. p. 469. — Zenoni. Ricerche batteriologiche sulla lebbra. Gazetta med. Ital. 1902. Anno 53. Nr. 45. p. 456. — Derselbe. Ricerche batteriologiche e istopatologiche sopra un caso di lebbra nodosa. Giorn. Ital. d. malatt. vener. e d. pelle. 1904. p. 22. — Yamada, Toyama und Kurita. Impfversuch der Lepra auf den Tierkörper. Jap. Zeitschr. f. Dermat. u. Urol. 1903. Bd. III. p. 529. Zit. nach Sugai. Lepra. 1909. Vol. VIII. p. 203.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIV—XXVIII.

Fig. 1. Die aus dem Lepromgewebe gezüchtete „Diphteridee." Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 2. Der aus dem Blute des Leprösen gezüchtete, in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsende, nicht säurefeste Mikroorganismus. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 3. Reinkultur des aus dem Blute des Leprösen gezüchteten säurefesten Mikroorganismus. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 4 und 5. Aus derselben Kultur wie in Fig. 3. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 6. Derselbe Mikroorganismus wie in Fig. 2. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 7 und 8. Zweite Generation der Kultur in Fig. 6. In zwei Kölbchen waren einige säurefeste Elemente entstanden. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.



Fig. 9. Zweite Generation eines der mit Lepromgewebe beschickten, nicht antiforminbehandelten Kölbchen. Etwa 7 Wochen alte Kultur. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 10. Direktpräparate aus Nasensekret (am 39. Tage) des Affen im Versuch I. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 11. Der Affe im Versuch I am 40. Tage. Ad naturam.

Fig. 12. Derselbe Affe am 41. Tage. Ad naturam.

Fig. 13. Derselbe Affe am 42. Tage unmittelbar nach dem Tode. Ad naturam.

Fig. 14. Partie der linken Hälfte des Kopfes desselben Affen. In Sagittalrichtung durchsägt. Ad naturam.

Fig. 15. Nekrotischer Nasenflügel desselben Affen. Ziehl-Neelsen. Vergr. 1000.

Fig. 16. Linker Fuß des Affen im Versuch VI am 49. Tage. Ad naturam.

Fig. 17. Tonsille des Affen im Versuch I. Die Krypte mit Inhalt. Gram-Weigert. Vergr. 94.

Fig. 18. Dasselbe. Gram-Weigert. Vergr. 94.

Fig. 19. Milz des Affen im Versuch II. Ad naturam. Natürliche Größe.

Fig. 20. Milzgewebe desselben Affen. Ziehl-Neelsen. Vergr. 750.

Fig. 21. Inguinallymphdrüse eines mit Milzgewebeemulsion vom vorigen Affen geimpften Meerschweinchens. Ziehl-Neelsen. Vergr. 750.

Fig. 22. Der Affe im Versuch III am 66. Tage. Ad naturam.

Fig. 23. Derselbe Affe am 142. Tage. Ad naturam.

Fig. 24. Gewebsschnitt des in Fig. 23 abgebildeten Gesichtsknotens. Ziehl-Neelsen. Vergr. 1000.

Fig. 25. Ileocökallymphdrüse des Affen im Versuch III. Ziehl-Neelsen. Vergr. 1000.

Fig. 26. Der Affe im Versuch IV am 61. Tage.

Fig. 27. Derselbe Affe am 52. Tage. Ad naturam.

Fig. 28. Direktpräparat aus Gewebssaft nach Skarifizieren des in Fig. 26 abgebildeten roten Fleckes. Ein Gesichtsfeld. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 29. Linker Fuß am 42. Tage des Affen im Versuch V. Ad naturam.

Fig. 30. Rechte Hand desselben Affen am 42. Tage. Ad naturam.

Fig. 31—36. Direktpräparate aus Inhalt der in Fig. 29 abgebildeten Blase. Karbolfuchsin-Methylenblau. Vergr. 1000.

Fig. 37. Kutanes Herdchen bei der Impfstelle am Beine des Affen in Versuch V. Ziehl-Neelsen. Vergr. 750.

Fig. 38. Sakrallymphdrüse desselben Affen. Ziehl-Neelsen Vergr. 750.

Fig. 39. Der aus dem Lebergewebe des Affen in Versuch VI gezüchtete, nicht säurefeste, polymorphe Mikroorganismus. Methylenblau. Vergr. 1000.

Eingelaufen am 1. März 1913.

Aus dem pathologisch-anatomischen und bakteriologischen Institut der k. k. Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf).

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Anilinfarbstoffen auf die menschliche und tierische Haut.[1]

Von Dr. **Otto Sachs.**

(Hiezu Taf. XXIX—XXXII.)

Einleitung.

Das große Gebiet der unter dem Sammelnamen der Gewerbekrankheiten zusammengefaßten Erkrankungen ist mit der Zunahme der industriellen Unternehmungen, ihren komplizierten Technizismen in steter Erweiterung begriffen. Es besteht wie bei allen Erkrankungen bekanntlich auch bei den Gewerbekrankheiten ein inniger Kausalnexus zwischen bedingenden Schädlichkeiten und bedingten Schädigungen. Außer diesen kommt noch ein Faktor in Betracht, der auch bei dieser Gruppe von Erkrankungen nicht vernachlässigt werden kann: es ist dies die individuelle Disposition.

Weder die klinische Beobachtung, noch das Tierexperiment geben uns darüber Aufschluß, warum in dem einen Falle bei längerer Dauer der Einwirkung z. B. von pulverförmigen Anilinfarbstoffen auf die menschliche Haut völliges Intaktbleiben derselben zu konstatieren ist, in einem anderen ein Ekzem oder papillomatöse Exkreszenzen auftreten. Trotz dieser offenkundigen Lücke in der Pathogenese dieser Erkrankungen lassen sich im Anschlusse an klinische Beobachtungen besonders über die Einwirkung von pulverförmigen Anilinfarbstoffen auf die menschliche Haut, sowie auf Grundlage experimenteller Untersuchungen auf die tierische mit den in verschiedenen Betrieben verwendeten Anilinfarbstoffen eine Reihe von Tatsachen konstatieren, die, auf pathologisch-anatomischer Basis gestützt, die

[1]) Die vorläufige Mitteilung zu dieser Arbeit ist in der Wiener klin. Wochenschrift, 1911, Nr. 45, erschienen.



komplizierten Vorgänge der Genese solcher Erkrankungen unserer Erkenntnis ein wenig näherzubringen geeignet sind.

Meine klinischen, experimentellen und therapeutischen Untersuchungen über die Einwirkung von Anilinfarbstoffen auf die menschliche und tierische Haut bilden gleichzeitig Beiträge zur Ätiologie der Dermatitis arteficialis, des Eccema verrucosum, so wie zur Genese von Hautpapillomen.

Diese in der vorliegenden Arbeit zu erörternden Fragen beanspruchen nicht nur für den Pathologen und Dermatologen, sondern auch für den Chemiker und den Gewerbehygieniker weitgehendstes Interesse, und gewinnen dadurch für manche Gebiete der sozialen Medizin eine praktische Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit zerfällt in folgende drei Teile:

I. Klinische Beobachtungen über die Einwirkung von Anilinfarbstoffen auf die menschliche Haut.

II. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Anilinfarbstoffen auf die tierische Haut.

III. Therapeutische Anwendung von Anilinfarbstoffen in Form von Streupulvern, Salben, zur Behandlung von granulierenden Wunden, Ulcera cruris etc.

Herrn Hofrat Prof. Paltauf bin ich für die außerordentliche Förderung meiner Arbeit und die vielen Ratschläge, Herrn Dozenten Dr. Maresch für seine liebenswürdige Unterstützung zu besonderem Danke verpflichtet.

I. Teil.

Klinische Beobachtungen über die Einwirkung von Anilinfarbstoffen auf die menschliche Haut.

1. Bisherige klinische Beobachtungen aus der Literatur.
2. Einwirkung von Anilinfarbstoffen mit Terpentin, Firnis etc. gemengt.
3. Einwirkung von mit Anilinfarbstoffen gefärbter Wolle.
4. Einwirkung von trocknen, pulverförmigen Anilinfarbstoffen.
5. Zusammenfassung der Resultate und Epikrise.
6. Literatur.

Bevor ich meine eigenen klinischen Beobachtungen, die sich einerseits auf Fälle von Einwirkung von pulverförmigen Anilinfarbstoffen, andererseits von mit Firnis, Terpentin etc. vermengten auf die menschliche Haut beziehen, mitteile, möchte ich einige Angaben aus der Literatur, soweit dieselben unmittelbar oder mittelbar mit dieser Frage in Zusammenhang stehen, erwähnen.

Zur besseren Orientierung einiger oft sich wiederholender Fachausdrücke chemischer oder chemisch-technischer Natur wird es angezeigt sein, zunächst die Darstellung von Anilin und Teerfarbstoffen, sowie Einteilung und Eigenschaften derselben einer kurzen Besprechung zu unterziehen.

Diese entnehme ich den Arbeiten von Goldschmidt, Heinzerling, Helbig, Roth, Weyl über die Hygiene der chemischen Großindustrie aus dem Handbuch der Hygiene, ferner den Arbeiten von Hoffmann-Halle, Weber, Grandhomme[1]), Eulenburg u. a.

Der Teer wird aus den Leuchtgasfabriken, Kocksanstalten und den sonstigen Gewinnungsplätzen in die chemischen Fabriken geliefert und von diesen in die Rohstoffe, Zwischenprodukte und Farbstoffe verwandelt. Das bei der trocknen Destillation von Steinkohlen oder durch Reduktion von Nitrobenzol mit Zink und Salzsäure oder anderen Reduktionsmitteln entstehende Anilin (Amidobenzol) ist in reinem Zustande eine farblose, aromatisch riechende, etwa zu 3% in Wasser lösliche, bei 184° siedende Flüssigkeit. Gewöhnliches, zur Farbenbereitung verwertetes Anilin ist ein wechselndes Gemisch von Anilin und Toluidin, mitunter auch Xylidin. Das Anilin bildet gut kristallisierende Salze. Vergiftungen damit kommen bei Arbeitern durch Inhalation vor, selten bei der medizinalen äußeren oder innerlichen Anwendung des Mittels und bisweilen auch durch Aufnahme von Anilinfarbstoffen in Fruchtsäften, Konditoreiwaren, sowie durch Bekleidungsgegenstände.

Die Grundlage sämtlicher Fabrikationszweige bilden erstens das Benzol und dessen Homologe, zweitens das Naphthalin und drittens das Anthrazen.[2]) Aus diesen Rohmaterialien werden die Farbstoffe dargestellt.

Unter Farbstoffen versteht man diejenigen Stoffe, welche mehr oder weniger Verwandtschaft zu der tierischen oder pflanzlichen Faser haben und sich mit derselben unmittelbar oder mittelbar fest verbinden. Dazu sind meist schwach basische oder schwach saure Eigenschaften erforderlich. Ein Farbstoff ist echt, wenn er durch äußere Einflüsse unverändert bleibt. Man unterscheidet Licht-, Wasch-, Dampf-, Walkecht-

---

[1]) Der Aktien-Gesellschaft Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brünning in Höchst a. M. danke ich bestens für die freundliche Überlassung eines Sep.-Abdr. von Sanitätsrat Dr. Grandhomme: „Über die Fabriken der Aktien-Gesellschaft Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brünning zu Höchst a. M. in sanitärer und sozialer Beziehung.“ 4. Auflage 1896.

[2]) Alizarinfarbstoffe leiten sich vom Anthrazen ab. Anthrazen ist ein Bestandteil des Steinkohlenteers. Die genaueren Details über die Farbenfabrikation finden sich in oben genannten Arbeiten. (Grandhomme, Weyl etc.)

heit, ferner Echtheit gegen Seifen, Säuren und Alkalien. Die Farbstoffe kommen in den Handel als Pulver oder Paste, sind dann häufig mit Dextrin, schwefelsaurem Natron, Soda oder Salmiak versetzt. Die Coupage ist notwendig, um den Konsumenten stets die gleiche Nuance des Farbstoffes zu liefern, da dieser bei der Fabrikation nicht immer dieselbe Schattierung erhält. Sie sind im festen Zustande anders gefärbt als in Auflösung, in welcher sie mit derselben Farbe erscheinen wie auf Geweben.

Die Farben färben entweder direkt und heißen dann substantive, oder mit Hilfe von Beizen und heißen dann adjektive Farben.

Als Beizen dienen die essigsauren Salze von Blei, Eisenoxyd und Chromoxyd, ferner Alaun, Chlorzinn, Brechweinstein, Tannin, Stärke und Eiweiß.

Die Farbstoffe teilt man nach der Muttersubstanz, aus der sie hervorgingen, in drei Hauptgruppen ein:

1. Benzol-Farben, 2. Azo-Farbstoffe, 3. Alizarin-Farben. Die Benzol-Farben zerfallen wiederum in zwei Gruppen, in die der Anilin- und die der Resorzin-Farben. Nach ihren Eigenschaften kann man die Farbstoffe einteilen in: 1. Säuren (saure Farbstoffe, die nitrierten und sulfonierten Farben, wie Pikrinsäure, Orange, Ponceau und Nitrofarbstoffe), 2. Basen (die salzartigen Verbindungen von Farbbasen mit Säuren, wie Fuchsin, Methylenblau, Gentiana etc.), 3. indifferente Körper (Indigo).

Diese Einteilung ist verlassen und gegenwärtig ist für dieselbe die relative Lagerung der Atome und Atomgruppen im Farbstoffmolekül, ihre chemische Konstitution maßgebend.

Die Anilinfarben (Tryphenylmethan- oder Rosanilin-Farbstoffe) leiten sich ab vom Rosanilin, einer farblosen Base, deren Salze prächtig rote Farbstoffe liefern. Unter seinen Salzen ist das Fuchsin (Rosanilin-Chloralhydrat) das wichtigste. Über die toxischen Eigenschaften des Fuchsins ist unendlich viel geschrieben und gestritten worden. Fuchsin ist ein Salz des ungiftigen Rosanilins. Weyl sagt auf Grund zahlreicher experimenteller Arbeiten, klinischer Beobachtungen und kritischer Beurteilungen des vorliegenden literarischen Materiales: „Reines Fuchsin ist ungiftig; die Vergiftungen durch Fuchsin sind Arsen-Vergiftungen."

Die Gruppe der Azofarben ist ungemein artenreich und spielt zur Zeit eine große Rolle. Zur Färbung von Wolle und Baumwolle, aber auch von Nahrungs- und Genußmitteln finden die Azofarben Anwendung.

Obgleich manche der zur Darstellung benützten Ausgangsmaterialien, z. B. Anilin und Naphthol, giftige Eigenschaften besitzen, sind die mit Hilfe der giftigen Körper dargestellten Azofarben nach Th. Weyl zumeist ungiftig oder doch erst in größerer Dosis schädlich. Zu den Azofarben gehören z. B. Echtgelb oder Säuregelb, Ponceau und Orange-G.

Der Kohlenwasserstoff-Anthrazen wird durch Oxydation in Anthrachinon, dieses durch Schmelzen mit Ätznatron in Alizarin verwandelt. Die Metallverbindungen des Alizarins bilden äußerst wertvolle und zugleich ungiftige Farbstoffe (Farblacke).



Das Arbeiten mit den fertigen Farbstoffen, das Trocknen, Zerschlagen, Mahlen, Pulvern und Verpacken derselben gibt die Möglichkeit zu allerlei Gesundheitsschädigungen.

Es muß hier nochmals wiederholt werden, daß das Experiment und die Erfahrung, nicht zum wenigsten auch die Statistik der Erkrankungen bei den Arbeitern in Teerfarbenfabriken die Ungiftigkeit der meisten Teerfarben erwiesen hat. Wir wissen, daß diese Farben im allgemeinen ungiftig sind, aber giftig werden können, wenn sie als Verunreinigung noch diejenigen giftigen Stoffe enthalten, welche zu ihrer Herstellung notwendig waren, oder wenn sie zum Färben mit giftigen Beizen behandelt wurden.

Daß die meisten Anilinfarben bei Einnahme per os keine Giftwirkung äußern, schließt noch nicht aus, daß dieselben auch sonst nicht zu Gesundheitsschädigungen Anlaß geben könnten.

Nach Blaschkos Ansicht kann man nun nicht alle diese Farben ohne weiters als giftige bezeichnen; wenn sie auch bei einzelnen Arbeitern als exquisit giftige Substanzen, Hautgifte oder besser gesagt als Hautgefäßgifte wirken, so wirken sie nur bei wenigen Personen, bei denen man eine Idiosynkrasie gegenüber den betreffenden Körpern annehmen muß. Es mögen einige unter diesen Farben sein, welche für eine größere Anzahl von Menschen schädlich sind, die also als allgemein giftig gelten können; wieder andere, denen gegenüber nur einige wenige Menschen eine derartige Empfindlichkeit zeigen. Immerhin gestattet die gelegentlich beobachtete Giftwirkung eines solchen Farbstoffes keinen Schluß auf den allgemein gültigen Giftcharakter desselben, auch muß man bedenken, daß eine Substanz sehr wohl ein Hautgift sein kann, ohne sich allgemein, z. B. bei innerlicher Wirkung, als giftig zu erweisen.

Nach Blaschko ist das Auftreten derartiger Hautentzündungen nach dem Tragen neuer gefärbter und nicht gewaschener Strümpfe oder Unterkleider wahrscheinlich ebenfalls auf eine derartige Idiosynkrasie des Trägers, nicht auf eine allgemein giftige Wirkung der betreffenden Farbe zurückzuführen.

Bei den Arbeitern in den Anilinfabriken kommen häufig Hautkrankheiten vor, welche in verschiedenen Intensitäts- und Extensitätsgraden auftreten und verlaufen, sowohl bei solchen, die mit den fertigen Farbstoffen, giftigen oder ungiftigen, als mit deren Vorstufen oder mit Beizen zu tun haben. Es zeigt sich, daß dieselben Farben bei dem einen Arbeiter eine Hautkrankheit hervorrufen, bei dem andern nicht, daß also zweifellos eine gewisse Disposition dazu existieren muß, und daß für gewisse Farbstoffe bei vereinzelten Arbeitern Idiosynkrasien



bestehen. Um die Kenntnis dieser gewerblichen Hautkrankheiten haben sich Blaschko, K. Herxheimer u. a. große Verdienste erworben.

Blaschko versteht unter diesen nicht die in den Farbfabriken so häufig naturgemäß auftretende Färbung der Haut, Haare und Nägel mit Teerfarben, nicht die zyanotische Verfärbung der Haut bei Anilin-, Nitrobenzol- und Dinitrobenzol-Vergiftung, auch nicht die unabhängig von der Berufsbeschäftigung vorkommenden vielgestaltigen Hautkrankheiten, sondern er bezeichnet als solche nur diejenigen Hautaffektionen, welche sich direkt auf die Beschäftigung der Anilinarbeiter zurückführen lassen und ihren Ursprung in dem Kontakt der Haut mit den fertigen Farbstoffen — in flüssig-breiiger oder in Pulverform — haben.

Blaschko teilt diese gewerblichen Hautaffektionen in zwei große, wesentlich voneinander verschiedene Gruppen, von denen die eine den Charakter einer mehr akuten erythematösen Hautentzündung trägt, welche durch Einwirkung eines Giftes durch die intakte Epidermis hindurch auf die tieferen Hautschichten hervorgerufen wird, während die andere in ihrem klinischen Bilde dem gewöhnlichen Ekzem sehr nahe steht. Die Ähnlichkeit dieser Affektionen in allen ihren einzelnen Formen und Faktoren mit dem gewöhnlichen Ekzem ist nicht von der Hand zu weisen.

Drei Momente spielen nach diesem Autor bei beiden die Hauptrolle: die Stärke und die Natur der äußeren Reize, die Widerstandsfähigkeit, bzw. die Anpassung der Epidermis der einzelnen Individuen und die sekundäre Infektion mit ekzemerregenden Organismen (Unna). Letzterem gegenüber vertritt Blaschko die Ansicht, daß es sich dabei nicht um eine Autoinfektion handelt.

Nicht nur in Farbenfabriken, sondern auch bei allen jenen gewerblichen Berufsarten, bei denen pulverförmige Farben, insbesondere Teer- oder Anilinfarben verarbeitet werden, kommen nahezu die gleichen Erkrankungsformen der Haut zur Beobachtung, wenngleich die Art des Berufes, sowie der verschiedenartigen Bearbeitung gewisse, jedoch unbedeutende Unterschiede im Krankheitsbilde erkennen lassen.

Aber auch nicht gewerbliche, nicht durch Berufsarbeit bedingte Hauterkrankungen können bei längerer Anwendung von Anilinfarbstoffen bei disponierten Individuen den Gewerbeerkrankungen der Haut ähnliche Bilder erzeugen.

Nach Grandhommes Beobachtungen in den Höchster Farbwerken waren die Ekzeme nicht so häufig und nicht so hartnäckig, auch nicht mit ödematösen Schwellungen oder Blasenbildungen kompliziert, wie



dies Blaschko in Verbindung mit Erythemen bei Anilinarbeitern behauptet.

Ähnliche gewerbliche Hauterkrankungen wie Ekzeme, Dermatitiden, Akne etc., kommen auch bei Malern, Anstreichern und Lackierern vor. Die trockenen Farbstoffe, welche in den Malberufen Verwendung finden, kommen als außerordentlich feine Pulver in den Handel (meist in Fässern).

Die pulverförmigen Farbstoffe müssen fein zerteilt, wie in einer Emulsion, von einem flüssigen Menstrum aufgenommen werden. Je nach der Art der verwendeten Flüssigkeiten unterscheidet man: Ölfarben mit Leinöl, Terpentinöl, Lackfarben (Lacke plus Farbstoff), und zwar mit Leinöl, Terpentinöl, Lackharzauflösungen (in Weingeist) etc.; Wasserfarben mit Leim, Gummi arabicum, Stärke etc. Das Farbpulver muß möglichst fein sein. Farbstaub wird aus diesem Grunde sehr lange in der Luft schwebend erhalten. Früher wurden viele Farben in Stücken geliefert. Jetzt liefern die Fabriken das Farbstoffpulver, meist jedoch die bereits eingeweichte Farbe.

Weyl, Roth u. a. beschreiben Hautkrankheiten der chemischen Arbeiter, Leiser die der Steindrucker und Lithographen, Silberstein Hautkrankheiten der Buchdrucker, Netolitzky die der Textilarbeiter.

Unter den Hautkrankheiten dieser Berufsarten ist das Ekzem als die häufigste zu erwähnen, deren Entstehung durch die Beschäftigung mit den Farben, Säuren, Ölen usw. begünstigt wird. Nach dem Urteil dieser Autoren ist das Ekzem dieser Berufsarten oft recht hartnäckig.

Da auch bei Arbeitern anderer Berufsweige, z. B. bei Pecharbeitern, ähnliche Dermatosen beobachtet werden wie bei Arbeitern, die einerseits mit der fabriksmäßigen Herstellung von Anilin- und Teerfarbstoffen, anderseits der technischen Verwertung der bereits fertigen Farben in den verschiedensten Berufen, wie in der Buch- und Steindruckerei, der Lithographie, beschäftigt sind, ist es angezeigt, in Kürze die sogenannte „Pechhaut“ als Gewerbedermatose zu besprechen. Die Beobachtungen beziehen sich auf Arbeiter verschiedener Berufe, die mit der Verarbeitung von Pech (Steinkohlenpech) zu tun haben. Bei der gewerblichen Schädigung durch Pech handelt es sich sowohl um Pechstaub als auch um Pechdämpfe. Die Erscheinungsweise der Pechhaut setzt sich typisch aus drei Faktoren zusammen: 1. Pechbräunung der Haut (Indianer-



haut) und Vergilbung (Verschmutzung) des Skleraweiß am Auge. 2. Pechkomedonenbildung. 3. Hyperkeratotische Bildungen, wie verruköse Papillome, Verrucae, verruköse Hyperplasien der palmae manuum (palmare Keratosen). Die näheren klinischen Details der Pechhaut werden beim Kapitel der bei den verschiedenen Berufsarten oft zur Beobachtung gelangenden Papillomen beschrieben werden.

Zu den häufigsten und gewöhnlichsten Erkrankungsformen der Haut durch Anilinfarbstoffe gehören die Dermatitis, das Ekzem, die akneartigen Ausschlagsformen, ferner die Papillome und Epitheliome, letztere allerdings nicht in der Häufigkeit wie die ersteren.

Was das Bild der Dermatitis anlangt, so liegen eine Reihe von Beobachtungen vor, welche das Auftreten derselben in direktem Zusammenhang mit der Beschäftigung mit Anilinfarbstoffen oder mit dem Tragen von Kleidungsstücken, die mit solchen gefärbt sind, bringen.

Wilson berichtet aus dem Jahre 1869 über 3 Fälle von Vergiftung und Hautentzündungen mit Anilinfarben, welche durch Tragen von mit Korallin gefärbten Strümpfen veranlaßt wurden. Wilson meint, es gehe aus diesen Fällen hervor, daß das Gift in der Schweißflüssigkeit löslich sei, und daß es, sobald die Resorption erfolgt ist, zuerst die Gewebe und dann die Nerven reize.

Bemerkenswert ist eine hieher gehörige Beobachtung von Balzer und Gaucher. Ein 39jähriger Beamter zeigte eine heftige ekzematöse Hautentzündung beider Füße bis an die Knöchel, in parallelen Streifen angeordnet. Die Effloreszenzen waren regelmäßig angeordnet und entsprachen genau den Stellen, an denen die schwarzen und grünen Streifen die Haut bedeckt hatten. Überall, wo die gelben und roten Streifen aufgelegen hatten, selbst wo sie nur 2 *mm* breit waren, fand sich ein entsprechender Streifen gesunder Haut. Die Untersuchung der Strümpfe ergab, daß die grüne und schwarze Farbe von Anilinfarbstoffen herrührte. Diese hatten die Gelegenheitsursache für die Entstehung der ekzemartigen Dermatitis abgegeben.

Eine ähnliche Beobachtung machten Landouzy und Brouardell bei Kindern nach dem Tragen von Lederstiefeln, die mit anilinhaltiger Farbe geschwärzt waren. Die lokalen Erscheinungen, die als Dermatitis anzusprechen waren, wurden von allgemeinen, die in Zyanose, Asphyxie und Pulsschwäche bestanden, begleitet.

Feilchenfeld berichtet über eine durch Tragen gelb gefärbter wildlederner Handschuhe hervorgerufene Hautentzündung.



White beobachtete, daß die Mannschaft der Bostoner Feuerwehr Dermatitis am Stamm bekam, wahrscheinlich durch das Tragen von Hemden, die mit Anilinschwarz gefärbt waren.

Th. Weyl erkrankte mehrmals hintereinander an akuter Dermatitis mit folgender Abschuppung — jedesmal nach Darstellung von Buttergelb, einem Azofarbstoff, im Laboratorium.

Die von Bosellini beobachteten und beschriebenen Fälle von chronischer, zirkumskripter, verrukoider Dermatitis der Hände sind in ihrer Ätiologie unklar.

Das Krankheitsbild des Ekzems tritt bei mit pulverförmigen Farben beschäftigten Arbeitern in den mannigfaltigsten Formen auf. Nicht alle in einem derartigen Beruf beschäftigten Arbeiter erkranken an Ekzem; ein mehr oder minder großer Bruchteil bleibt dauernd verschont, wohl in Folge einer geringeren Empfindlichkeit resp. Widerstandsfähigkeit der Epidermis gegenüber den einzelnen Schädlichkeiten. Diese Widerstandsfähigkeit wird erworben durch die Anpassung oder Akkommodation. Zu der Einwirkung des äußeren Reizes, sei es nun auf physikalischem Wege (Hitze, Kälte, Druck, Reibung) oder durch differente chemische Mittel, welche eine mehr oder minder ausgedehnte Zerstörung von Epidermissubstanz bewirken, kommt dann noch die Einwirkung von Mikroorganismen, welche zuweilen das von den äußeren Reizen begonnene Zerstörungswerk in Gemeinschaft mit ihnen fortsetzen und so die gewöhnlichen Ekzemformen zustande bringen.

Es hat sich ferner gezeigt, daß die Krankheit in der Regel nicht sofort, sondern nach längerer, manchmal mehrjähriger Beschäftigung auftritt. Handelt es sich um stärker wirkende Reize, so zeigen sich wohl bei allen Arbeitern anfangs leichte Erkrankungsgrade; bei den meisten tritt jedoch bald Gewöhnung der Haut an die schädlichen Einflüsse (Abhärtung) ein. Beim Aussetzen der schädlichen Beschäftigung heilen in der Regel die Ekzeme ab, um bei Wiederaufnahme derselben entweder überhaupt nicht, sofort oder gelegentlich aus nicht immer ersichtlichen Ursachen zu rezidivieren. Meist bleiben kleine, sichtbare oder latente Reste der Erkrankung bestehen, von denen die Rezidive ausgehen. Anamnese und Untersuchung ergibt bei den Patienten nicht selten frühere ekzematöse Erkrankungen, namentlich in den Kinderjahren, und ferner das



gleichzeitige Bestehen ekzematöser Herde örtlich und ursächlich, unabhängig von dem schädlichen Agens. Die Ekzeme gleichen in allen ihren Einzelheiten den verschiedenen bekannten Formen des Ekzems.

Blaschko, Grandhomme, K. Herxheimer beschreiben eine große Reihe von gewerblichen Ekzemen, deren Entstehung in ursächlichen Zusammenhang gebracht wird mit der Beschäftigung mit den verschiedenartigsten pulverförmigen Anilinfarbstoffen, von denen eine Anzahl sich der menschlichen Haut gegenüber völlig indifferent verhält, andere sehr leicht Veranlassung zu Ekzemen abgeben, und auch in diesen Fällen in individuell verschiedenem Grade.

Eccema verrucosum wurde von Morton, Pringle, Dubreuilh, Gebert u. a. beobachtet, ohne für das Auftreten desselben eine äußere Schädlichkeit angeben zu können. Gelegentlich der Demonstration des Gebertschen Falles in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft erinnert Pinkus an den Gassmannschen Fall aus der Klinik Jadassohn (Bern), bei welchem auf eine Chrysarobin-Dermatitis bei Psoriasis vulgaris eine allgemeine Warzen-Eruption stattgefunden hat.

Sehr häufig kommen akneartige Ausschläge zur Beobachtung, sie zeigen das Bild der Acne vulgaris, der Follikulitis suppurativa, entweder allein oder vergesellschaftet mit Ekzem, mit Papillomen. Häufiger als in Farbenfabriken werden diese Formen bei Teer- und Pech-Arbeitern usw. beobachtet.

Der von Mackenzie beschriebene Fall eines 60jährigen Teerarbeiters zeigt an den Vorderarmen der Dorsalflächen der Hände und Finger die Haarfollikelmündungen mit einer schwarzen Kruste verstopft. An einigen Stellen sieht man erbsengroße Erhabenheiten der Haut von warziger Beschaffenheit.

Der von Balban aus Oppenheims Ambulatorium in der Wiener dermalologischen Gesellschaft am 8. Nov. 1911 demonstrierte Fall von Teerhaut wäre hier zu erwähnen.

In der Literatur ist eine recht große Anzahl von Mitteilungen über Papillombildungen der Haut, sei es allein oder in Kombination mit Ekzem oder auf der Basis eines solchen, beschrieben worden.

Bei Ulcera cruris, bei stark irritierten Wundflächen kommen oft derartige papillomähnliche Wucherungen vor. Elliot, Notin, Nobl, Pecirka, Alessandro, Du Castel, Biedermann beschreiben solche Fälle. Wahrscheinlich hängt diese Tendenz zur Wucherung der Kutis und Epidermis in begrenzten Hautbezirken, zum Beispiel beim Ulcus cruris mit Varizen, oder bei Elephantiasis teils mit dem durch die geänderten



Zirkulationsverhältnisse nicht normal sich involvierenden Granulationsgewebe, teils mit auf die Umgebung sich erstreckende Proliferation des Gewebes zusammen.

Leichter verständlich wird die Entwicklung von Papillomen auf der Haut bei Einwirkung von irritierenden Schädlichkeiten, wie bei Teer- und Pecharbeitern. Solche Fälle beschreiben Mackenzie, Blaschko, K. Herxheimer, Oskar Ehrmann u. a. Der letztgenannte Autor weist darauf hin, daß bei Pecharbeitern das Eigenartige des Krankheitsbildes in meist multiplen Warzengebilden auf der pechexponierten Haut besteht.

Die Häufigkeit derselben unter der Zahl von Ehrmanns Beobachtungen und die spezifische Lokalisation gerade an den exponierten Stellen der Haut (entblößte Teile, wie Gesicht und Hände, ja sogar Befallensein nur rechter und linker Hand bei Bearbeitung des Materiales mit Bevorzugung einer Hand, ferner die nur während der Arbeit entblößten Hals-, Nacken-, Rücken- und Brusthautpartien) beweist deren Spezifizität als „Pechwarze" gegenüber etwaigen akzidentellen Befunden von Verrucae vulgares. Die Warzengebilde hatten teils den Charakter gewöhnlicher Warzen, teils waren sie gelappt wie Condylomata accuminata. Vielfach waren es mehrere kleine, weiße Wärzchen, meist im Gesicht (Nase, Kinn usw.). Im Schnurrbartgebiet, am oder im Naseneingang usw. fanden sich ebenfalls Warzen. Die Vorliebe für das Gesicht ist durch ihre Entstehung infolge verdampfenden Pechs erklärt.

Derville und Guermonprez, Blaschko, K. Herxheimer, K. Ullmann u. v. a. beschreiben solche warzige papillomatöse Wucherungen bei Arbeitern in Petroleum-Raffinerien. Solche Wucherungen gehen stets von den Haarbälgen aus. Um die punktförmigen schwarzen Follikel bildet sich unter Ausfallen des hornigen Zentrums ein glatter Tumor, der sekundär rauh und zerklüftet wird. Histologisch finden sich in der Tiefe solcher Papillome häufig Epithelperlen, in allen Teilen entzündliche Veränderungen. Die Tumoren ähneln den Epithel-Kankroiden. Durch Einreibung mit Rückständen der Petroleum-Destillationen konnten die Veränderungen bei Tieren nicht erzeugt werden, ebenso wenig durch Impfung mit Geschwulstteilchen.

Die oben beschriebenen Papillome bei Teer-, Pech- und Petroleum-Arbeitern bilden den Übergang zu den durch die genannten Schädlichkeiten sich entwickelnden Karzinomen.[1]) Nach ihrer Lokalisation unterscheidet man solche an der äußeren Hautdecke, Gesicht, Skrotum und solche der Blase.

Wie als reizende Agentien für die Entstehung multipler Hautkarzinome Teer, Paraffin und Ruß genannt werden, so wäre auch der Tabak als reizende Substanz für die Bildung von Krebsen (Esmarch, Tillmanns) anzuführen.

[1]) Arnstein Alfred: Der Krebs als Berufskrankheit (Sammelreferat), Arbeiten aus dem Gebiete der sozialen Medizin. Herausgegeben im Verlage von A. Hölder in Wien von Privatdozenten Dr. L. Teleky. 1912. 2. Heft.



Ludwig Zweig[1]) beschreibt in seiner Inaugural-Dissertation (1909) ausführlich einen Fall von multiplen Hautkarzinomen bei einem Brikettarbeiter.

Hoffmann (Halle), Mackenzie, Kirk, Karl Ullmann u. a. teilen Beobachtungen von multiplen Karzinomen an der Haut und besonders am Skrotum bei Arbeitern in Petroleumraffinerien, in Paraffinfabriken usw. mit. Karl Ullmann[2]) hat in der Wiener dermatologischen Gesellschaft (3. November 1909) einen 45jährigen Paraffinarbeiter mit multiplen Karzinomen am Skrotum demonstriert.

Aber nicht nur bei Teer- und Paraffinarbeitern, sondern auch bei den im Destillierraume von Anilinfabriken beschäftigten Arbeitern treten durch Inhalation von Anilindämpfen nicht gar zu selten Karzinome auf, und zwar insbesondere Blasenkarzinome.

Huldschiner, Leichtenstern, Jores, Straus berichten über Fälle von Blasentumoren, insbesondere Karzinomen bei Arbeitern in Anilinfabriken[3])[4]). Besonders interessant sind die Beobachtungen von Rehn, welcher bei Fuchsinarbeitern außer Zystitis auch Blasentumoren auftreten sah, deren Bildung in ursächlichem Zusammenhang mit den bei der Fuchsinfabrikation entstehenden chemischen Substanzen zu bringen war, welche Befunde durch Leichtensterns Mitteilungen bestätigt wurden.

Rehns Beobachtungen beziehen sich auf 28 Fälle von Blasentumoren, besonders Karzinomen, bei Fuchsinarbeitern, deren Entstehung nach diesem Autor zweifellos auf einen längere Zeit einwirkenden entzündlichen Reiz wahrscheinlich chemischer Natur zu beziehen ist.

Im Jahresbericht der preußischen Regierungs und Gewerbe-Räte des Jahres 1909 „Zur Erkrankung der Arbeiter in Anilinfabriken an Blasenleiden" ist folgende bemerkenswerte Mitteilung enthalten. Durch eine Rundfrage in 18 Anilinfabriken wurden nur 38 Fälle von derartigen Blasen-Geschwülsten bekannt, von denen 18 tödlich verlaufen

[1]) In der sehr interessanten Arbeit von Ludwig Zweig ist die Geschichte des Teer- oder Paraffin-Krebses ausführlich beschrieben.

[2]) Nach Abschluß meiner Arbeit ist eine Publikation von Karl Ullmann über „Dermatosen bei Erdölgewinnung und Paraffinfabrikation", Arbeiten aus dem Gebiete der sozialen Medizin, herausgegeben im Verlage von A. Hölder in Wien vom Privatdozenten Dr. L. Teleky. 1912. 2. Heft, erschienen.

[3]) Nach Abschluß meiner Arbeit erschien eine Publikation von S. G. Leuenberger „Die unter dem Einfluß der synthetischen Farbenindustrie beobachtete Geschwulstentwicklung." Beiträge zur klinischen Chirurgie 1912. Bd. LXXX, p. 208.

[4]) Lewin, Arthur. Blasengeschwülste bei Arbeitern in Anilinfabriken. Zeitschrift für Urologie. 1913. Bd. VII. p. 282 und Diskussion in der Berliner urolog. Geselschaft. 28. Jan. 1913.

waren, während 17 operiert werden konnten. Die Mehrzahl der Geschwülste war bei solchen Arbeitern zu finden, die längere Zeit mit Anilin, Naphthylamin und homologen Basen zu tun hatten; in 7 Fällen waren die betreffenden Arbeiter mit Benzidin allein beschäftigt. Die Erkrankung konnte nicht beobachtet werden bei Arbeitern, die erst kurze Zeit im Anilinbetriebe tätig waren, oder bei solchen, die nur mit Nitrokörpern zu tun hatten.[1])

Alexander Fraenkel hat in seinem in der Festsitzung der österreichischen Krebs-Gesellschaft am 5. März 1911 gehaltenen Vortrag das „Problem der Krebskrankheit" aller jener Momente Erwähnung getan, die drastische Hinweise für die pathogenetische Bedeutung lokaler chronischer Reizzustände für die Entwicklung der Krebskrankheit bieten.

Außer lokal disponierenden, gleichsam einleitenden und vermittelnden Prozessen muß auch allgemein disponierenden, konstitutionellen Momenten eine bestimmte pathogenetische Bedeutung für die erworbene Krebsbildung zugeschrieben werden. Im weiteren Verlaufe seines Vortrages bemerkt Fraenkel, daß unter Eliminierung des kausal schädigenden Momentes allen diesen chronisch entzündlichen Zuständen schon frühzeitig alle notwendige therapeutische Sorgfalt zuzuwenden ist. Namentlich der Gewerbehygiene und sozialen Medizin fällt dabei ein dankbares Feld der Tätigkeit zu, da nicht so selten der Krebs als ausgesprochene Berufskrankheit auftritt.

Anhangsweise seien auch die durch Anilinfarbstoffe oder deren Zwischenprodukte bedingten Schädigungen oder Erkrankungen der Augen kurz angeführt.

Senn beobachtete bei Anilinfärbern auf der Hornhaut im Bereiche des Lidspaltbezirkes eine Trübung, die bedingt war durch die aufsteigenden Dämpfe von Anilinschwarz.

Über eine ähnliche Veränderung der Hornhaut, bedingt durch Nitronaphthalin, berichtet Hanke aus der Augenklinik Fuchs in Wien. Vogt, Gräflin hatten Gelegenheit, Arbeiter der Baseler Farbfabriken zu untersuchen, bei denen infolge von Eindringen von pulverförmigen Farbstoffen oder Farblösungen in den Konjunktivalsack mehr oder weniger schwere Konjunktivitis und oft sogar mit Kornealerkrankung zu beobachten waren. Um sich von der Schädlichkeit oder Unschädlichkeit einiger Anilinfarben zu überzeugen, haben die genannten Autoren deren Einfluß experimentell am Kaninchen-Auge erprobt. Das Resultat der Versuche (Einstauben der Farbstoffe in den Konjunktivalsack von Kaninchen) zeigt, daß sich die Farben in bezug

[1]) Weyl, Th.: Zur Revision des Reichsgesetzes betreffend die gesundheitsschädlichen Farben. Berl. med. Gesellsch. vom 1. März 1911.



auf ihre Schädlichkeit oder Unschädlichkeit auf die Konjunktiva sehr verschieden verhalten. In die Gruppe der am stärksten reizenden Farben gehören: Kristallviolett, Viktoriablau und Malachitgrün. Der Endausgang des durch diese drei Farben hervorgerufenen Entzündungsprozesses war jedesmal Panophthalmie. Die klinischen Befunde zeigen eine volle Übereinstimmung mit den experimentellen.

Nach Vogts experimentellen und klinischen Untersuchungen ergibt sich unzweideutig, daß alle basischen Anilinfarben auf die Konjunktiva des Kaninchenauges schädlich einwirken, während die sauren keine oder höchstens sehr geringe (mechanische) Reizerscheinungen machen. Vogts Versuche am Kaninchenauge ergaben, daß durch die Spülung des Konjunktivalsackes mit 5—10% Tanninlösung die Giftigkeit aller, auch der schädlichsten Anilinfarben ganz oder zum größten Teile aufgehoben wird, während die Fälle, wo der Konjunktivalsack unter sonst gleichen Bedingungen mit Wasser oder Lösungen von Kochsalz, Borsäure, Sublimat oder Natr. bicarbonicum ausgespült wird, eher schwerer verlaufen, als sich selbst überlassene.

Kuwahara stellte Versuche mit Anilinfarbstiften, sogen. Kopierstiften, auf das Kaninchenauge an. Die Anilinfarbstifte wirken nicht nur auf die Konjunktiva, sondern auch auf die Kornea ein. Das mechanische Moment spielt keine Rolle, sondern nur eine chemische Einwirkung gibt den Anstoß zur Entzündung.

Fassen wir die in der Literatur bekannten, hier in Frage kommenden schädlichen Agentien zusammen, so sind es die Teer- oder Anilin-Farben und ihre Zwischenprodukte oder die Bestandteile, aus denen die betreffenden Anilinfarben hergestellt werden. Anhangsweise wurden auch jene Irritantien besprochen, die in Teer- und Paraffin-Fabriken, bei Pech-, Brikett- und Petroleum-Arbeitern Veranlassung zur Entwicklung der mannigfaltigsten Schädigungen der Haut sowie des Auges, der Harnblase abgeben.

So mannigfaltig auch die verschiedenen Stoffe sein mögen, verschieden in ihrer Darstellung, Anwendungsart, chemischen Konstitution — ein gemeinsames Moment zeigen alle diese Stoffe in ihrer Wirkung bei dazu disponierten Individuen: sie rufen die Schädigungen größtenteils — wenn nicht ausschließlich — durch eine spezifisch chemische Komponente hervor, die mechanische spielt bei dieser Gruppe von Erkrankungen wohl auch eine nicht zu unterschätzende, jedoch viel kleinere Rolle als die chemische. Es ist ja, wie A. Fraenkel ausführt,



hinlänglich bekannt, daß bei all' diesen und den früher erwähnten Prozessen in Betracht kommenden lokal wirkenden Reizen nicht nur solche rein chemischer oder mechanischer Natur zu erwähnen sind, sondern auch solche thermischer, aktinischer und infektiöser Natur. Schon die Mannigfaltigkeit dieser verschiedenen Einflüsse läßt es nahezu ausgeschlossen erscheinen, daß der Spezifizität des Reizes hiebei eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Meine eigenen Beobachtungen sind nach mehrfacher Richtung hin geeignet, die vorhin skizzierten Krankheitsbilder, hervorgerufen durch die mannigfaltigsten, größtenteils chemischen Irritantien, nicht nur durch gleichartige Bilder zu vermehren, sondern auch durch neue zu bereichern. Die Einteilung der von mir gewonnenen Beobachtungen kann verschiedenartig vorgenommen werden, je nach dem Prinzip, welches der Einteilung zugrunde gelegt wird; je nachdem wir die verwendeten Agentien oder Berufszweige zunächst ins Auge fassen oder die daraus resultierenden Schädigungen der Haut. Nach der Art des Krankheitsbildes setzen sich meine Beobachtungen aus Fällen von Dermatitis, Ekzem und Papillomen zusammen. Bei Besprechung der einzelnen Krankheitsgruppen werden auch die sie hervorrufenden Agentien, ihre Verwendung in den betreffenden Berufszweigen entsprechend gewürdigt werden. Eine recht bedeutende Anzahl von Dermatitiden, Ekzemen, konnte ich bei dem relativ großen Krankenmaterial meines Ambulatoriums seit mehreren Jahren bei Malern, Anstreichern, Buchdruckern, Seidenfärbern, Blumenfärbern, Federnschmückern usw. beobachten, bei Berufen, die die verschiedenartigsten Farben, wie Erdfarben, Anilinfarbstoffe verwenden und verarbeiten. Von diesen Dermatosen, die sich wohl auf viele Hunderte von Fällen belaufen, will ich nur die klinisch interessantesten besonders besprechen.

Fall I. F. F., 53 Jahre alt, Buchdrucker, verheiratet, suchte am 27. Juli 1908 (Protokoll-Nr. 1361/08) das Ambulatorium auf.

Pat. ist in einer Buchdruckerei mit Terpentin- und Anilinfarbstoffen beschäftigt. Über die Natur der Anilinfarbstoffe konnte ich vom Patienten keine näheren Angaben erlangen.



Die klinische Diagnose lautete: Eccema arteficiale madidans dorsi manus utriusque et inter digitos. Eccema verrucosum. Onychogryphosis digiti III. man. dextri.

Auf dem Rücken beider Hände finden sich zerstreut zahlreiche warzige Exkreszenzen von Kleinlinsengröße, nicht von dem Aussehen der Verrucae vulgaris. Die warzigen Exkreszenzen gehören mit zum Bilde des artefiziellen Ekzems. Dieses verdankt seine Entstehung größtenteils der Einwirkung des Terpentins, zum kleinen Teile der der Anilinfarbstoffe auf die Handrücken. Die Anilinfarbstoffe sind jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der verrukösen Exkreszenzen verantwortlich zu machen.

Zu bemerken ist ferner, daß Pat. schon zu wiederholten Malen Rezidive der gleichen Erkrankungen aufwies, nur waren die verrukösen Exkreszenzen nicht so stark ausgebildet wie dieses Mal.

Fall II. G. W., 45 J. alt, verheiratet, Tischler, sucht am 30. August 1908 das Ambulatorium auf (Pr.-Nr. 1560/08).

Dieser Pat. bietet das gleiche Krankheitsbild wie Fall I. Außer den Zeichen einer artefiziellen Dermatitis finden sich auf beiden Handrücken verstreut zahlreiche, warzige, maulbeerähnliche Exkreszenzen.

Die Beschäftigung des Patienten besteht im Anstreichen von Jalousiebrettern. Diese werden mit grünen oder gelben Farben, mit Firnis oder Terpentin verrieben, angestrichen. Nach den Angaben des Patienten werden folgende Farben verwendet: 1. Chromgrün, Ockergelb; gelber Ocker ist bergmännisch gewonnenes Eisenoxydhydrat, durch Tongehalt heller gelb, durch Erhitzen in rotes Eisenoxyd verwandelt. 3. Lithopon-Weiß, besteht aus 30% Zinksulfid und 70% Schwerspat, d. i. $BaSO_4$. Diese Farben werden in nachbenannten Vehikeln verrieben: 1. Wiener Neustädter Terpentin, 2. Doppelfirnis, 3. Kopallack. (Heiß gewonnene Lösung von Kopal [Caesalpinenharz] oder Bernstein in Terpentinöl und Leinölfirnis.)

Die Dermatitis ist wohl hauptsächlich auf die Einwirkung von Terpentin, Lack etc., die Entstehung der verrukösen Exkreszenzen mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Einwirkung von Chromgrün zurückzuführen. Es entspricht dieses Bild vollkommen dem vorhin geschilderten und reiht sich demselben als zweiter Fall von Eccema verrucosum an.

Pat. hat schon wiederholt mit der gleichen Erkrankung das Ambulatorium aufgesucht und führt die Entstehung dieser warzigen Gebilde auf seine Beschäftigung mit Anilinfarbstoffen (Chromgrün) zurück. Eine spontane Involution solcher warziger Exkreszenzen wurde weder von mir, noch vom Patienten selbst beobachtet.

Zum Zwecke der histologischen Untersuchung wurde eine warzige Exkreszenz exzidiert, in Alkohol fixiert und gehärtet. Als Färbemethoden wurden die gebräuchlichen angewendet.



Entsprechend dem makroskopischen Aussehen der verrukös-papulösen Exkreszenz vom linken Handrücken findet sich auch mikroskopisch bei schwacher Vergrößerung ein dem verrukösen Bau entsprechendes Knötchen. Deutlich ausgesprochen ist die Hyperkeratose, noch viel mehr die Akanthose der Epidermis. Die akanthotischen Reteleisten repräsentieren sich als lange und breite, je nach der Schnittrichtung, auch miteinander in Zusammenhang stehende Zapfen. Entsprechend diesen sind auch die Papillen beträchtlich verbreitert und verlängert. Die Verbreiterung und Verlängerung des Papillarkörpers sowie der Retezapfen gehen Hand in Hand.

Die obersten Lamellen der Hornschichte sind aufgelockert, an einzelnen Stellen auseinander gerissen und mit dem bei der Exzision austretenden Blute bedeckt. An anderen Stellen wiederum ist das Stratum corneum von der Stratum granulosum-Reteschicht losgerissen. Die Lamellen des Strat. corneum zeigen eine deutliche Parakeratose. Außerdem fallen im Strat. corneum zahlreiche, verschieden große, runde oder ovale Hohlräume auf, die teils isoliert, teils miteinander in Kommunikation sind. Diese Hohlräume sind mit einer klaren, homogenen (bei Hämalaun-Eosinfärbung), rötlich blau gefärbten Flüssigkeit erfüllt; dem blasigen Inhalt sind vereinzelte Lymphozyten beigemischt.

In den Retezapfen sind die Interspinalräume durch Ödem erweitert, in denselben und auch auf den Zellen finden sich zahlreiche polynukleäre Leukozyten oder auch in die Länge gezogene, spindelig aussehende Lymphozyten in Durchwanderung begriffen. In den Retezellen selbst sind deutlich Mitosen zu erkennen. Sowohl im Strat. corn., als auch im Rete Malpighii zeigt das histologische Bild den Charakter der spongoiden Umwandlung, die ihren Höhepunkt in der Bildung blasiger Hohlräume im Stratum corn. findet. Das Stratum granulosum ist ebenfalls verbreitert.

Im Papillarkörper sind die Gefäße stark erweitert, ihre Wandung verdickt, die Endothelzellen gequollen und vorspringend. Die Bindegewebsbündel sind gleichfalls gequollen. Um diese erweiterten Gefäße lagert sich ein dichtes, diffuses, zelliges Infiltrat, oder es bildet knötchenförmige Anhäufungen und setzt sich vorwiegend aus Lymphozyten, polynukleären Leukozyten, Mastzellen, weniger Plasmazellen, ferner aus gewucherten fixen Bindegewebszellen zusammen. Das Zellinfiltrat ist in den obersten Schichten des Papillarkörpers eingelagert, in den tieferen findet es sich nicht in dieser diffusen Form, sondern meistens als vereinzelte Zellen, und zwar vorwiegend Mastzellen.

Im Bindegewebe des Papillarkörpers sieht man freies, braungelbes Pigment in Form von Körnchen. Außerdem lassen sich noch im Papillarkörper vereinzelte pigmentführende Zellen, Chromatophoren, nachweisen. An den Stellen des Infiltrates fehlen die elastischen Fasern, dort, wo dieselben erhalten sind, kann man sie als feinste Ausläufer bis in die Papillen verfolgen. Qualitativ sind die elastischen Fasern nicht verändert, quantitativ nur an den Stellen des Infiltrates reduziert oder vollständig fehlend.



Nach dem histologischen Befunde handelt es sich um eine papulös-verruköse Exkreszenz, wie solche im Verlaufe eines chronisch-rezidivierenden Ekzems nach Einwirkung von irritierenden Substanzen, wie Terpentin, Anilinfarbstoffen, recht häufig zu beobachten sind. Bemerkenswert ist ferner, daß auch diese papulös-verrukösen Gebilde in ihren Schichten die Charaktere des Ekzems in deutlicher Weise manifestieren.

Fall III. O. A., 29 J. alt, verh., Teppicharbeiterin, sucht am 21. März 1909 das Ambulatorium (Pr.-Nr. 493/09) auf.

Die klinische Diagnose lautet gleichfalls:

Eccema verucosum. Auf den ekzematös veränderten Finger- und Handrücken finden sich zahlreiche, ungefähr linsengroße, warzige Exkreszenzen.

Patientin ist als Teppicharbeiterin mit dem Knüpfen der mit Anilinfarbstoffen gefärbten Wolle beschäftigt. Hauptsächlich werden beim Darübergleiten der Wolle über die Finger diese am meisten in Mitleidenschaft gezogen.

Nach den mir von der Fabriksfirma mitgeteilten Angaben werden in der Färberei folgende Farbstoffe verwendet: 1. Anilinfarbstoffe: *a*) Sauerziehende Farbstoffe: Chinolingelb, Naphtholgelb, Wollgrün, Ponceau, Säurerot. Diese Farbstoffe werden unter Zusatz von Schwefelsäure und Glaubersalz zum Färben benützt. *b*) Basische Farbstoffe: Auramin, Rhodamin, Chrysoidin, Safranin, Fuchsin, Kristallviolett, Baumwollblau, Brillantgrün. Diese Farbstoffe werden unter Zusatz von Alaun gefärbt. 2. Alizarinfarbstoffe: Gebeizt oder nachbehandelt mit Kalium bichromat, Weinstein, Kupfervitriol. Außerdem Behandlung mit Natronlauge, Natriumnitrit, Fluorchrom und Chlorkalk.

Differentialdiagnosisch käme in diesem Falle noch Tuberculosis verrucosa cutis in Betracht, doch ist letztere schon ex juvantibus (Behandlung mit Burrowumschlägen und Rückgang der Affektion) auszuschließen.

Die Therapie der Fälle I, II und III ist die bei Ekzem übliche. Die erste und wichtigste Bedingung ist natürlich das Aussetzen der das Ekzem provozierenden Schädlichkeiten. Wenn auch die Patienten aus der Behandlung geheilt entlassen werden, so treten in den meisten Fällen, wenn sie zu ihrer früheren Beschäftigung zurückkehren, Rezidiven des Hautleidens ein.

Besonderes Interesse beansprucht der von mir beobachtete Fall IV. Soweit ich in der Lage war, die einschlägige Literatur zu verfolgen, ist dieser Fall der erste, bei dem sich die papillomähnlichen Gebilde im Gesichte sowie an der Beugefläche der rechten oberen Extremität auf eine längere Einwirkung von pulverförmigen Anilinfarbstoffen auf die Haut zurückführen lassen.

Fall IV. P. E., 22 Jahre alt, Lithograph, suchte am 30./XII. 1907 mein Ambulatorium auf (Pr.-Nr. 419/07).

Pat. beobachtet seit ungefähr 10 Tagen an der rechten Gesichtshälfte, wie der Beugefläche des rechten Vorderarmes einen Ausschlag, den er mit seiner Beschäftigung, dem Verreiben von Anilinfarbstoffen und Erdfarben in ursächlichen Zusammenhang bringen zu sollen glaubt.

Der aus den Farbenfabriken bezogene Farbstoff besteht aus verschieden großen Stücken, die in der betreffenden Buch- und Steindruckerei in einem besonders dazu bestimmten Raume, dem sog. Anreiberaume, so lange verrieben werden, bis ein ganz feiner Farbstaub daraus resultiert. Bei dieser Prozedur fliegt der Farbstaub in der Luft, er schwebt gleichsam in derselben, so daß die in diesem Raume beschäftigten Arbeiter von diesem Farbstaub getroffen werden.

Pat. war in diesem Anreiberaum $^3/_4$ Jahre beschäftigt. Dieser Farbstaub wird zur weiteren technischen Verwendung mit Firnis,[1]) Sikkativ, Terpentin versetzt und dann in dieser Form in der Buch- und Steindruckerei verwendet. Nicht nur im Anreiberaum wird fast kontinuierlich Farbstaub entwickelt, sondern auch die bereits zum Drucken fertige, mit Terpentin versetzte Farbe spritzt in feineren oder gröberen Tröpfchen.

Die in der betreffenden Buchdruckerei in Gebrauch stehenden Farben und Anilinfarbstoffe haben folgende chemische Konstitution:

1. Weiß (Bleiweiß), das bekannte basische Bleikarbonat, bei interner Einverleibung giftig.

2. Zinnober, rotes Schwefelquecksilber (HgS), nicht giftig.

3. Miloriblau (Berlinerblau):[2]) Ferrum ferro-cyanatum, Eisenzyanürzyanid, nicht giftig.

4. Sienna, Erdfarbe, eisenoxydhaltiger Ton, nicht giftig.

5. Krapplack, ein synthetisch dargestellter Farbstoff, ein bleihaltiger Alizarintonerdelack, ist nicht giftig, gehört in die Gruppe der Anthrazen-(Alizarin-)Farben, wurde früher aus der Färberröte, Rubia tinctoria, dargestellt. Krapplack, synthetisch dargestellt, ist ein Antrachinonfarbstoff. Alizarinfarbstoffe leiten sich vom Anthrazen ab, Anthrazen ist ein Bestandteil des Steinkohlenteers.

6. Gelblicht, ein tonerdehaltiger Säuregelbbariumlack (Azofarbe) ist ungiftig (Säuregelb-Naphtholgelb S).

7. Grünerlack, ein tonerdehaltiger Säuregrünbariumlack, ist ein ungiftiger Anilinfarbstoff. Grünerlack, unter dem Namen Säuregrün bekannt, ist seiner chemischen Zusammensetzung nach als Triphenyl-

[1]) Firnisse sind fette Öle, besonders Leinöl, welche kochend mit Substanzen gemischt werden, die schnelles Trocknen der Mischung bewirken sollen. Als solche „Sikkative" dienen hauptsächlich Bleiglätte (Bleioxyd), Mennige, borsaures oder harzsaures Manganoxydul, Braunstein. Zusatz von Firnissen zu Farbstoffen dient zum Binden der Farbstoffemulsion.

[2]) Mierzinski, Stanislaus. Handbuch der Farbenfabrikation. 1898. II. Bd. p. 551.

methanfarbstoff anzusprechen. Fuchsin gehört in dieselbe Gruppe. In dieser Gruppe sind noch nie giftige Farbstoffe konstatiert worden.

8. Brillantrot ist ein tonerdehaltiger Azofarbbariumlack (ungiftig). Es enthält außer Tonerdehydrat und Bariumsulfat (Blanc fixe) neben geringen Mengen Kochsalz (Chlornatrium) den Barytlack des Azofarbstoffes: Litholrot R. Dieser Barytlack ist also das Bariumsalz des Azofarbstoffes: 1. 2 Naphthylaminsulfosäure-azo-β-Naphthol.

Die drei letztgenannten Farbstoffe (Gelblicht, Grünerlack, Brillantrot) sind Teerfarbstoffe, die künstlich, d. h. fabriksmäßig aus Teerbestandteilen hergestellt werden. Gelblicht und Brillantrot sind Azofarbstoffe, die bei innerer Darreichung als Gifte wirken können. Basische, saure Beizfarbstoffe enthalten Säuregruppen, welche sich mit Metalloxyden zu Lacken vereinigen. Krapplack, Gelblicht, Grünerlack, Brillantrot sind Lacke von schwach sauren Farbstoffen. In den genannten Anilinfarbstoffen ist weder Arsen, noch Anilin enthalten.

Die Farbstoffe Krapplack, Gelblicht, Grünerlack sind in Wasser und Alkohol leicht löslich, Brillantrot in Wasser schwer und in Alkohol leicht löslich, enthalten das Tonerdehydrat als Beize, resp. Bindungsmittel; das Blanc fixe (Bariumsulfat) als Beschwerungsmittel.

Das Tonerdehydrat (gefälltes $Al(OH)_3$ besteht ausschließlich aus doppelbrechenden, dem hexagonalen System angehörenden Kristallen (Prismen, wetzsteinförmigen Kristallen etc.), ist in Wasser unlöslich, in dünnen Säuren in Spuren löslich, wirkt im tierischen Gewebe nur mechanisch und entfaltet außerdem auch eine geringe chemische Wirkung. Das Blanc fixe (Bariumsulfat $BaSO_4$) enthält neben zahlreichen kristallinischen Bestandteilen auch amorphe, ist in Wasser und Säuren unlöslich, wirkt im tierischen Gewebe nur mechanisch. Blanc fixe ist ein durch Fällung von Bariumchlorid mit Natriumsulfat künstlich hergestelltes Bariumsulfat.[1])

Status praesens vom 30./XII. 1907. Bei dem gesund aussehenden, kräftig gebauten Patienten finden sich ausschließlich auf der rechten Stirn- und Gesichtshälfte, sowie der Beugefläche des rechten Vorderarmes in Gruppen angeordnete, stecknadelkopf-, hanfkorn- bis linsengroße, wachsartig glänzende, hellrote Knötchen, die von einem ganz kleinen, zarten, roten Hof umgeben sind. Bei Kompression eines solchen Knötchens erhält man einen gelblichen Farbenton, die Konsistenz

[1]) Herrn Prof. Dr. Paul Friedlaender in Darmstadt, seinerzeit an der k. k. Staatsgewerbeschule in Wien-Hernals, danke ich bestens für seine mir in chemischen Fragen erteilten Ratschläge; Herrn Dozenten Dr. Ludwig Teleky für seine liebenswürdige Unterstützung in zahlreichen, die Gewerbekrankheiten betreffenden Fragen.

Ebenso danke ich der Druckerei- und Verlags-Aktiengesellschaft vorm. R. v. Waldheim, Josef Eberle & Comp. in Wien, ferner der Farbenfabrik Michael Huber in München für die freundliche Überlassung der Farbstoffe zu Versuchszwecken, sowie der chemischen Analyse derselben.



ist derb. Beim Anstechen eines Knötchens mit der Sonde entleert sich keine Flüssigkeit.

Außer diesen Knötchen finden sich zahlreiche maulbeerähnliche Knötchen, von gleichfalls hell- bis gelblich-roter Farbe, kleinlinsengroß und von mäßig derber Konsistenz. Diese beiden Arten von Knötchen, die klein-papulösen und die maulbeerähnlichen, sind nicht ausschließlich auf die Follikeln beschränkt, sondern auch an anderen Stellen der Haut lokalisiert. Weder auf den knötchenförmigen, noch den maulbeerähnlichen Effloreszenzen ist makroskopisch Farbstoff zu erkennen.

Subjektiv verursacht dieser Ausschlag dem Patienten nur geringen Juckreiz. Im Urin wurde weder Albumen noch Saccharum gefunden.

Patient erhielt therapeutisch, da die histologische Untersuchung eines exzidierten Knötchens noch nicht abgeschlossen war, Natrium salicylicum (täglich 4 mal je eine Messerspitze voll nach dem Essen).

Der weitere Krankheitsverlauf gestaltete sich folgendermaßen:

31./XII. 1907. Die Darreichung von Natr. salic. hatte zunächst den — allerdings nicht erwarteten — Effekt, daß die Mehrzahl der Effloreszenzen, sowohl die knötchenförmigen, als auch die maulbeerähnlichen, an ihrer Kuppe eine bläschenförmige Abhebung ihrer Epidermis zeigten. Beim Anstechen einer solchen bläschenförmigen Effloreszenz entleert sich eine gelblich-seröse Flüssigkeit. Natr. salicyl. wird fortgesetzt.

2./I. 1908. Die Mehrzahl der Blasen ist geplatzt, das heraussickernde Serum zu einer gelbbräunlichen Kruste eingetrocknet. Einzelne von den Knötchen sind flacher geworden, in Involution begriffen. Therapie: Umschläge mit Burrowscher Lösung.

3./I. 1908. An Stelle der früheren Knötchen, die ohne Narben ausheilten, sieht man nunmehr rote Flecken. Therapie: Lassars Zinkpaste. Pat. wird geheilt entlassen.

Zum Zwecke einer histologischen Untersuchung wurde ein maulbeerähnliches Knötchen vom rechten Vorderarm exzidiert. Dieses Knötchen[1]) wurde in Alkohol fixiert und gehärtet. (Fig. 1.)

Entsprechend dem makroskopischen Aussehen des Tumors zeigt auch das mikroskopische Bild schon bei schwacher Vergrößerung (Ok. 2, Obj. A. A. und Übersichtsfärbung mit Hämalaun-Eosin, Van Gieson) den papillären Bau. Es erhebt sich aus dem Niveau der Haut ein etwa linsengroßes Knötchen von papillärer Struktur. Außer einer Hyperkeratose mäßigen Grades ist die Akanthose besonders stark ausgesprochen. Beim Vergleich mit den Randpartien, an denen das Rete Malpighii nur wenig oder in mäßigem Grade verbreitet ist, läßt sich dieses Verhalten am besten konstatieren. Infolge der Verbreiterung und Verlängerung der Reteleisten sind selbstverständlich auch die Papillen ver-

[1]) Eine Hälfte des Knötchens wurde in Serienschnitte zerlegt, die andere zur Färbung der Schnitte mit den üblichen Färbemethoden verwendet. Als Färbemethoden kamen in Betracht: Hämalaun-Eosin, Van Gieson, polychromes Methylenblau, Methylgrün-Pyronin, Pranters Methode zur Darstellung der elastischen Fasern.



längert und verbreitert. In den Vertiefungen, Buchten und Falten des maulbeerähnlichen Knötchens sehen wir außer dem von der Exzision desselben stammenden Blute zahlreiche schwarz-grünlich bis schmutziggelblich gefärbte Häufchen. Diese erweisen sich bei starker Vergrößerung, insbesondere bei Untersuchung im polarisierten Lichte, als ein Konglomerat von hellglänzenden, doppelbrechenden Kristallen von Wetzstein-Würfelform, von sechsseitigen Doppelpyramiden, von Bariumsulfat und Tonerdehydrat, denen amorphe schmutzig-grünlichgelbe, staubförmige Farbstoffpartikel beigemischt sind. Nicht in allen Buchten und Falten sind Farbstoffpartikel und Kristalle nachweisbar. An einzelnen Stellen des Stratum corneum sind die Lamellen durch die bei der Exzision des Knötchens entstandene Blutung auseinandergedrängt. Der dem Rete Malpighii angrenzende Teil des Stratum corneum steht mit demselben in fester Verbindung. Den durch Exsudat aufgelockerten Lamellen der Hornschichte liegen vereinzelte, doppelbrechende Kristalle von Tonerdehydrat und Blanc fixe (Bariumsulfat) auf. An den Stellen der dichtesten Farbstoffansammlung sind die Lamellen der Hornschichte von feinsten Farbstoffkörnchen bedeckt, sie sehen wie bestäubt aus. Im auffallenden Licht erscheint die Epidermis hauptsächlich durch Farbstoff resp. Kristallauflagerung stark weiß glänzend. Der Farbstoff selbst erscheint bei Untersuchung im polarisierten Lichte als dunkle amorphe Masse, während die doppelbrechenden Kristalle dem Tonerdehydrat und Bariumsulfat angehören. An einzelnen Stellen des Strat. corn. sind in den Lamellen deutlich Kerne zu sehen, also ein geringer Grad von Parakeratose.

In dem beträchtlich verbreiterten Rete Malpighii sind die Retezellen durch ein interspinales Ödem auseinandergedrängt, in den erweiterten Interspinalräumen finden sich außer Farbstoffpartikeln, je nach der Lage, langgestreckte, spindelig ausgezogene, oftmals kolbig angeschwollene Zellen, die wahrscheinlich als Leukozyten (mechanisch gezerrte) anzusprechen sind, neben diesen mononukleäre, weniger polynukleäre Leukozyten. Solche Zellen sind häufig den Retezellen aufgelagert. Die obersten Schichten des Rete sind ebenso wie die Lamellen der Hornschichte mit dunkelgrünen Farbstoffpartikelchen bestaubt.

An Stelle von Retezellen sehen wir recht häufig runde oder ovale Hohlräume, welche mit Exsudat und nahezu homogen mit Eosin rot gefärbtem Inhalt erfüllt sind. Diese Hohlräume sind als intraepidermoidale Zysten anzusprechen. Das Rete erscheint durch diese Hohlräume zerklüftet, diese werden durch Brücken, den Resten der Retezellen, in größere und kleinere, in ein- und mehrkämmerige geteilt. Dem Exsudat in den Hohlräumen sind polynukleäre Leukozyten, manchmal auch rote Blutkörperchen beigemischt.

Man gewinnt hier den Eindruck einer blasigen Abhebung der obersten Reteschichten mit dem Strat. corneum zusammen von den untersten Reteschichten. Oftmals sieht man auch das Strat. corneum



allein vom Rete blasig abgehoben. Diese Hohlräume sind spindelig ausgezogen, oft auch unregelmäßig gestaltet und durch senkrecht verlaufende Reteleisten in mehrere Hohlräume geteilt. In manchen Präparaten kann man die Umwandlung einer mehrkämmerigen in eine einkämmerige sehr gut verfolgen, indem die die Hohlräume trennenden Leisten einschmelzen.

In zahlreichen Zellen des Rete Malpighii sind nicht vollständig ausgebildete Mitosen nachweisbar. Viele Retezellen zeigen einen Hohlraum, als ob der Kern ausgefallen wäre, manchmal ist der Kern geschrumpft. In den untersten Schichten des Rete, besonders in der Basalzellenschichte zeigen die Retezellen kerniges, grünlich-gelbes Pigment, aber nicht in allen Basalzellen.

Der Papillarkörper ist, wie ich bereits erwähnte, durch die verbreiterten und verlängerten Retezapfen gleichfalls in seinen Dimensionen entsprechend vergrößert. Er ist auch der Hauptsitz der entzündlichen Veränderungen, desgleichen die Gefäße, sowohl die Blut- als auch die Lymphgefäße.

Die kollagenen Kutisfasern sind durch Ödem etwas aufgelockert und auseinandergedrängt. Die elastischen Fasern sind weder qualitativ noch quantitativ verändert, lassen sich als feinste Fasern bis in die Papillen verfolgen.

Das Zellinfiltrat ist entsprechend dem papillomähnlichen Tumor, sowohl in den einzelnen Papillen, als auch den tieferen Schichten des Stratum papillare, ziemlich stark entwickelt; es besteht (Färbung mit Methylgrün-Pyronin) aus gewucherten Bindegewebszellen, Lymphozyten, polynukleären Leukozyten, Mast- und Plasmazellen, letztere besonders zahlreich um die erweiterten Gefäße. Letztere sind nicht nur erweitert, sondern ein wenig verdickt und von einem dichten Zellmantel eingescheidet. In den erweiterten Gefäßen sind die Endothelien etwas gequollen, in einzelnen Blut- und Lymphgefäßen sind gleichfalls Kristalle zu sehen. In den tiefsten Schichten des Papillarkörpers, oft auch im subkutanen Fettgewebe, finden sich vereinzelte Mastzellen, sowie spärliche Farbstoffkristalle. Letztere sind oft so klein, daß sie sich nur mit der Immersionslinse nachweisen lassen.

So wie die Lamellen des Stratum corneum, die Retezellen, sind auch die Bindegewebsfasern und die Zellen des Infiltrats im Papillarkörper an manchen Stellen mit Farbstoffkristallen gleichsam imprägniert und zeigen einen bräunlichen Farbenton. Diese Tatsache läßt sich jedoch nicht an allen Präparaten konstatieren. In den tieferen Schichten der Kutis ist kein Zellinfiltrat nachweisbar.

Dort, wo wir an der Oberfläche Farbstoffniederschläge finden, ist eine starke Akanthose vorhanden, mit einem im Papillarkörper lokalisierten, entsprechend dichten Zellinfiltrat.

Der in einem Präparate seiner größten Länge nach getroffene Schweißdrüsenausführungsgang ist erweitert, in seinen Wandungen verdickt und gleichfalls von zelligen Elementen umgeben. Der Schweißdrüsenausführungsgang ist an einzelnen Stellen spindelig ausgebuchtet.



In der Subkutis finden sich Querschnitte von Schweißdrüsenlumina, die gleichfalls erweitert sind.

Fassen wir das Resultat unserer histologischen Untersuchung zusammen, so ergibt sich im Zusammenhalten mit dem klinischen Aussehen, *daß der Tumor als ein Papillom, im Sinne von Auspitz und Unna als Akanthom anzusprechen ist.* Das Überwiegen der zelligen Elemente, Lymphozyten, polynukleäre Leukozyten, Plasma- und Mastzellen deutet auf einen entzündlichen Prozeß im Papillarkörper hin. Außer diesen entzündlich-zelligen Elementen konnte auch *der Nachweis des Farbstoffes, sowie der ihm beigemengten Kristalle in einer großen Reihe von Präparaten erbracht werden.* Der Farbstoff fand sich sowohl in den Buchten und Falten des papillomähnlichen Tumors, der Hornschichte aufgelagert, als auch in den Retezellen, den mit Exsudat gefüllten Hohlräumen der Reteschichte (sog. intraepithelialen Zysten, richtiger blasigen Abhebungen der Reteschichte), ferner in den Bindegewebsfasern und Infiltrationszellen des Papillarkörpers, in den Blut- und Lymphgefäßen. Der Nachweis der Kristalle im Gewebe, auch wenn sie spärlich vorhanden sind, gelingt ganz leicht. Bemerkenswert ist ferner die außerordentlich starke Erweiterung des Schweißdrüsenausführungsganges. Das entzündliche Infiltrat lokalisiert sich im Papillarkörper, sowie an den darin verlaufenden Blut- und Lymphgefäßen, entsprechend dem von den Anilinfarbstoffen getroffenen Hautbezirke.

Was nun die Frage anlangt, ob aus dem histologischen Befund *ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Einwirkung von Anilinfarbstoffen und Entstehung dieser papillomähnlichen Gebilde erschlossen werden kann, so ist diese Frage ohne weiters zu bejahen.* Für die *Genese* derartiger Wucherungen kommen außer einer individuellen Disposition sicherlich zwei Momente in Betracht: 1. *das mechanische,* 2. *das chemische Moment.* Es unterliegt wohl keinem Zweifel — die experimentellen Untersuchungen bestätigen dies —, daß die in den Farbstoffen enthaltenen Kristalle (Tonerdehydrat und Bariumsulfat), sowie der Farbstoff selbst ihre mechanische Komponente entfalten, indem sie die oberflächlichen Schichten der Epidermis lädieren. Auf einer solchen durch längere Zeit präparierten

Haut kann dann um so intensiver die chemische Komponente einwirken. Vielleicht genügt der chemische Reiz allein ohne mechanische Komponente, um solche papillomähnlichen Gebilde hervorzurufen. Da die Knötchen nur an den Stellen sich entwickelt haben, auf welche der Farbstoff von außen eingewirkt hat, so ist nur der exogene Entstehungsmodus für die Entwicklung der papillomähnlichen Knötchen verantwortlich zu machen und jeder andere, zum Beispiel der durch Inhalation der Farbstoffe und durch Resorption derselben, mit absoluter Sicherheit auszuschließen.

Nach der mikroskopischen Untersuchung sind es mit der größten Wahrscheinlichkeit die Anilinfarbstoffe Säuregelb und Säuregrün, welche ätiologisch für die Entwicklung der papillomähnlichen Knötchen verantwortlich zu machen sind.

Vom pathologisch-anatomischen Standpunkte handelt es sich um eine entzündliche Neubildung, die sich sowohl durch Proliferation der Epidermis, als auch des Bindegewebes entwickelt und als papillomatöse Wucherung anzusprechen ist.

Was die Diagnose anlangt, so besteht nach der histologischen Untersuchung nicht der mindeste Zweifel, daß es sich um papillomartige Gebilde handelt. Sowohl mit Rücksicht auf das Resultat der histologischen Untersuchung, als auch den Nachweis des Farbstoffes, sowie der Kristalle in den einzelnen Schichten dieses papillomartigen Gebildes, außerdem noch die anamnestischen Angaben, ist die Diagnose einer durch den Anilinfarbstoff entstandenen Papillomatosis cutis zu stellen.

Wollen wir diese Dermatose in das System der Hautkrankkeiten einreihen, so wird sie nach ihren morphologisch-klinischen Charakteren noch am ehesten unter die hyperkeratotischen Bildungen, wie Verrucae oder Papillome etc., einzuordnen sein.

Mit Rücksicht auf diese Tatsache sind in unserem Falle differential-diagnostisch allenfalls in Betracht kommende Formen wie kongenitale Papillome,

Verrucae juveniles, sowie papillomatöse Wucherungen, wie solche bei Lupus vulgaris papillaris, bei Lues framboësiformis vorkommen, oder Acne arteficialis mit absoluter Sicherheit auszuschließen.

Die Prognose dieser Erkrankung ist als eine günstige zu bezeichnen, zumal diese gewerbliche Dermatose in überraschend kurzer Zeit unter einer wenig eingreifenden Therapie abheilt und für den Patienten keine wie immer gearteten nachteiligen Folgen, wie die wiederholte nachfolgende Beobachtung und Untersuchung des Patienten lehrte, zurückgeblieben waren.

Die Therapie bestand in der Darreichung von Natrium salicylicum. Nach dieser Medikation wandelten sich die papulösen sowie die papillomatösen Effloreszenzen in Blasen um, die nach Applikation von Umschlägen mit verdünnter Burrowscher Lösung abheilten. Ob die diaphoretische Wirkung des Natrium salicyl. allein im stande war, die Umwandlung der Knötchen in Blasen zu veranlassen, oder ob die erst histologisch nachweisbaren kleinen Hohlräume im Rete die Blasenbildung begünstigten, oder die Blasenbildung, die im Rete präexistent war, auch spontan ohne interne Medikation von Natrium salicyl. erfolgt wäre — kann ich nicht entscheiden.

Für die Prophylaxe solcher Hauterkrankungen, die auf die äußere Einwirkung von Anilinfarbstoffen auf die Haut von in derartigen Betrieben beschäftigten Arbeitern zurückzuführen sind, haben sich einige wichtige Anhaltspunkte aus der Behandlung des exzidierten Hautstückchens mit Alkohol zum Zwecke der histologischen Untersuchung ergeben. Das in Alkohol fixierte und gehärtete Hautstückchen enthält, wie die mikroskopische Untersuchung ergeben hatte, in seinen Falten und Buchten Anilinfarbstoff. Dieser wurde vom Alkohol zum großen Teile ausgelaugt, daher konnte die Natur und Art des im Schnitte vorhandenen Farbstoffes nur per exclusionen aus der Farbenreaktion bestimmt werden.

Als prophylaktische Maßnahmen sind, abgesehen von der nach dem Verlassen des Betriebes unbedingt notwendigen und eigentlich selbstverständlichen Reinigung mit Seife und Wasser, Eintupfen der unbekleideten Körperteile mit 70—80% Alkohol, um die Reste des in den Hautporen und

auf der Haut befindlichen Farbstoffes zu entfernen. ev. aufzulösen, zu empfehlen. Bei Beginn der Arbeit in dem Anreiberaum ist das Einfetten des Gesichtes mit Vaselin anzuraten.

Die Untersuchung der übrigen in demselben Betriebe beschäftigten Arbeiter, meistens älterer Leute — unser Patient war der einzige im jugendlichen Alter befindliche — ergab in bezug auf eine ähnliche oder gleichartige Dermatose ein negatives Resultat. Diese Tatsache findet auch in den experimentellen Untersuchungen am Kaninchen, über die ich im zweiten Teile meiner Arbeit berichten werde, ihre teilweise Bestätigung. Ich möchte gleich jetzt hervorheben, daß die Mitteilung eines einzelnen Falles noch nicht genügt, um von einer Gewerbedermatose sui generis zu sprechen. Dazu gehören eine größere Reihe von gleichen Erkrankungsbildern, die bei Leuten auftreten, die den gleichen gewerblichen Schädlichkeiten ausgesetzt sind. Da ich nur über einen einzigen derartigen Fall verfüge, so liegt die Annahme einer besonderen individuellen Disposition sehr nahe. Der jugendliche, 22 Jahre alte Arbeiter hat eine zarte Haut, erkrankt unter der äußeren Einwirkung der Anilinfarbstoffe an diesen papillomähnlichen Gebilden nur an solchen Stellen seines Körpers, die der Farbstoffeinwirkung am meisten ausgesetzt sind; er bedient nämlich die Maschine in einer solchen Körperstellung, daß die rechte Hälfte seines Gesichtes und seines rechten Vorderarmes dieser fast ausschließlich zugekehrt sind. Die älteren Arbeiter dagegen, mit einer resistenteren und derberen Haut, haben keinerlei auf die Einwirkung von Anilinfarbstoffen zu beziehenden Hauterkrankungen dargeboten. Die Frage, ob hier ein bloßer Zufall obwaltet, daß die älteren Leute völlig frei bleiben, ein junger Arbeiter dagegen nach Einwirkung von pulverförmigen Anilinfarbstoffen mit der Bildung von papillomähnlichen Exkreszenzen reagiert, läßt sich nach den Resultaten meiner experimentellen Untersuchungen (II. Teil) dahin beantworten, daß abgesehen vom chemischen Reiz des schädlichen Agens, d. i. der Anilinfarbstoffe, die individuelle Disposition eine große Rolle spielt.

Anhangsweise seien noch zur Gegenüberstellung der Ekzemfälle, hervorgerufen durch Anilinfarbstoffe, zwei Fälle angeführt, ein Fall von Eccema sebor-



rhoicum mit Warzenbildungen im Gesichte, ein zweiter von Eccema verrucosum der kleinen Zehe des rechten Fußes, das wahrscheinlich auf ein lange Zeit einwirkendes Trauma, z. B. Schuhdruck, zurückzuführen ist.

Bei dem zu beschreibenden Falle V entwickelten sich im Verlaufe eines seborrhoischen Ekzems des Gesichtes, hauptsächlich in den nasolabialen Furchen, warzige Gebilde, sogenannte seborrhoische Warzen, die mit zum Bilde des seborrhoischen Ekzems gehören und nicht auf die Einwirkung von Anilinfarbstoffen zu beziehen sind.

Fall V. N. F., 57 J. alt, verheiratet, suchte am 6. September 1909 das Ambulatorium auf, nachdem er schon früher wiederholt mit Rezidiven der gleichen Dermatose in ambulatorischer Behandlung stand (Pr.-Nr.183/07).

Pat. ist in einer Hutfabrik als Hilfsarbeiter bei der Hutfärberei beschäftigt, kommt nach den Angaben des Fabriksdirektors mit den in Verwendung stehenden Anilin- und Alizarinfarben nicht in direkte Berührung, sondern ist nur den Wasser- und Säuredämpfen ausgesetzt.

Die klinische Diagnose lautet: Eccema crustosum et rhagadiforme manus utriusque. Verruköse (seborrhoische) Exkreszenzen in der linken Nasolabialfalte auf Basis eines seborrhoischen Ekzems des Gesichtes und der Stirne.

Die histologische Untersuchung eines von der linken Nasolabialfalte entfernten Knötchens ergibt das dem makroskopischen Aussehen entsprechende Bild einer seborrhoischen Warze. Starke Hyperkeratose und Parakeratose mit beträchtlicher Akanthose, so daß die Retezapfen sowohl in die Länge, als auch in die Breite wuchern. Die Lamellen des Stratum corneum sind fettig imbibiert, außerdem sind ihnen schollige, fettige Massen aufgelagert. In der akanthotischen Reteschichte finden sich zahlreiche Mitosen. Im Papillarkörper sind die Gefäße erweitert und um dieselben ein geringes zelliges Infiltrat. Die elastischen Fasern sind weder qualitativ noch quantitativ verändert.

Ich habe diesen Fall nur zum Vergleiche angeführt, um zu zeigen, daß auch chemische Reize anderer Art, zum Beispiel das Sekret bei seborrhoischem Ekzem, verruköse Exkreszenzen zu produzieren imstande sind. Die warzigen Gebilde, die seborrhoischen Warzen in der linken Nasolabialfalte, gehören zum Bilde des seborrhoischen Ekzems und haben mit der Einwirkung der Anilinfarbstoffe auf die Haut direkt nichts zu tun. Das rhagadiforme und krustöse Ekzem an beiden Händen ist sicherlich auf die Beschäftigung des Patienten als Hilfsarbeiter in der Hutfärberei zu beziehen.

Aber auch langeinwirkende mechanische Schädlichkeiten, wie z. B. Schuhdruck, können mit dazu



beitragen, die Entwicklung von verrukösen Exkreszenzen (Eccema verrucosum) bei geeigneter Disposition zu fördern.

Fall VI. R. F., 52 J. alt, verheiratet, Tischler, suchte das Ambulatorium am 11. September 1910 auf. (Pr.-Nr. 1122/10.)

Die klinische Diagnose lautet: Eccema chron. dorsi pedis dextri et Eccema verruc. digiti V. ped. dextri.

Es ist wahrscheinlich, daß das auf den Rand der kleinen Zehe des rechten Fußes einwirkende Trauma (Schuhdruck) in dem chronischen Ekzem ein geeignetes Terrain zur Entwicklung des verrukösen Ekzems gefunden hat. Ob nicht außer dem mechanischen Moment noch andere Momente für die Entwicklung des verrukösen Ekzems verantwortlich zu machen sind, kann ich nicht entscheiden.

Die histologische Untersuchung bestätigte vollkommen die Diagnose des Eccema verrucosum.

Bei Fall V handelt es sich um seborrhoische Warzen des Gesichtes, wie solche ja häufig im Gefolge von seborrhoischen Ekzemen, namentlich im Gesicht vorkommen; im Falle VI um das Bild des Eccema verrucosum der rechten kleinen Zehe, als dessen Ursache, wie gesagt, wahrscheinlich ein langdauerndes Trauma anzusehen ist.

Zusammenfassung: Es zeigten uns die Fälle I und II daß sich das Krankheitsbild als Dermatitis mit papulös-verrukösen Exkreszenzen entwickelt, wenn durch längere Zeit Anilinfarbstoffe mit Terpentin, Firnis etc. gemengt auf die menschliche Haut einwirken, oder wenn — wie im Falle III — die Ursache des Eccema verrucosum auf die Beschäftigung mit dem Knüpfen der mit Anilinfarbstoffen gefärbten Wolle zurückzuführen ist.

Der Fall IV präsentiert den Typus, wie sich nach Einwirkung von pulverförmigen Farbstoffen auf die menschliche Haut papillomatöse Exkreszenzen entwickeln, und daß diese klinisch feststehende Tatsache durch den Nachweis der Anilinfarbstoffe im Gewebe auch histologisch erbracht und der genetische Zusammenhang von ursächlicher Wirkung der chemischen Noxen, der Anilinfarbstoffe, und Entwicklung solcher papillomatöser Gebilde mit großer Wahrscheinlichkeit nahegelegt wurde.

Im Falle V handelt es sich um seborrhoische Warzen auf Basis eines seborrhoischen Ekzems des Ge-



sichtes, im **Falle VI** um ein wahrscheinlich auf **mechanische Ursachen** zurückzuführendes **Eccema verrucosum der kleinen Zehe des rechten Fußes**. Die beiden letzten Fälle sollen nur zum Vergleich angeführt werden, daß andere chemische Ursachen als Reizung durch Anilinfarbstoffe, wie z. B. das Sekret des seborrhoischen Ekzems oder auch mechanische Ursachen gleichfalls papillomatöse oder verruköse Ezkreszenzen zu produzieren im stande sind.

Literatur.

1. Alessandro. Ein Fall von Elefantiasis des Beines mit Papillombildung am Fuß infolge von Erysipel. Il Policlinico. 1896. Nr. 4. Ref. Monatsh. f. pr. Dermatol. 1897. I. p. 49. — 2. Auspitz, H. System der Hautkrankheiten. Wien 1881. p. 147. Verlag Wilh. Braumüller. — 3. Balzer et Gaucher. Dermite eczématiforme des pieds provoquée par la teinture des chaussettes. Annales de dermat. et de Syph. 1899. X. 7. p. 683. Ref. Schmidts Jahrbücher 1900. Bd. CCLVIII. p. 39. — 4. Barthélemy. Des verrues séborrhéiques ou verrues de la vieilesse. Annales de dermatol. 1881. p. 535. — 5. Bell. I. Paraffin-Epithelioma am Skrotum. Edinburg. med. Journal. 1876. CCLIV. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1877. p. 267. — 6. Bergmann, E. v. Diskussion zu Volkmanns Vortrag. Verhandlungen der deutschen Gesellsch. f. Chir. Berlin 1874. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1874. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1874. p. 228. — 7. Bernatzik, W. und Vogel, A. E. Lehrbuch der Arzneimittellehre. Wien und Leipzig. Urban & Schwarzenberg. 1891. — 8. Biedermann, Robert. Über einige papillär gebaute Tumoren der Haut (Papillome). Inaug.-Diss. Zürich 1895. — 9. Blaschko, A. Die Hauterkrankungen der Anilinarbeiter. Deutsche med. Wochenschr. 1891. Nr. 45 u. 46. — 10. Derselbe. Gewerbliche Hautkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1892. Nr. 7. — 11. Derselbe. Gewerbliche Hautkrankheiten. Weyl, Handbuch der Arbeiterkrankheiten. 1903. p. 765 ff. und 771. — 12. Bosellini, P. L. Über eine chronische, zirkumskripte, verrukoide Dermatitis der Hände. Giorn. ital. d. Malattie veneree e della pelle. 1906. H. 5. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXXXIII. p. 275. — 13. Derselbe. Über eine chronische verrukoide Dermatitis der unbedeckten Körperteile. Arch. f. Derm. u. Syph. 1909. Bd. XCVI. p. 229. — 14. Du Castel. Papillomatöse Ulzerationen des Beines. Pariser Gesellschaft für Derm. u. Syph. Sitzung vom 9. Dez. 1897. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. 1898. Bd. I. p. 101. — 15. Derville und Guermonprez: Das Papillom der Petroleumraffineure. Journ. des sciences médic. de Lille. 1892. IV. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1893. p. 195. — 16. Dubreuilh. De l'eczema hyperkératosique interdigital. Annal. de dermat. 1899. Dez. — 17. Ehrmann, Oskar. Die „Pechhaut", eine Gewerbedermatose. Monatsh. f. prakt. Derm. 1909. Bd. XLVIII. p. 18. — 18. Eliot, G. T. Papilloma ani, perinaei et penis, post ekzem. chron. Journ. of cut. and genito-urin. dis. New-York 1888. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1890. p. 251. — 19. Esmarch. Diskussion zu Volkmanns Vortrag. Verhandlungen der deutsch. Gesellsch. f. Chir. Berlin 1874. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1874. p. 228. — 20. Eulenburg, A. Über Anilinfarben. Realenzyklopädie der ges. Heilkunde. Urban und Schwarzenberg. 1907. Berlin und Wien. p. 552. — 21. Feilchenfeld, Leopold. Über eine durch Handschuhfarbe hervorgerufene Hautentzündung. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 47. p. 2065. — 22. Finger, E. Die Hautkrank-

heiten. Leipzig und Wien. Franz Deuticke. 1907. p. 103. — 23. Fleck, Albert. Die Krankheiten der Maler, Anstreicher und Lackierer. Weyl, Handbuch der Arbeiterkrankheiten. p. 514. — 24. Gebert. Ekzem mit warzenartigen Effloreszenzen. Berliner derm. Ges. vom 3. März 1903. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1903. Bd. LXVI. p. 218. — 25. Goldschmidt, F., Heinzerling, Chr., Helbig, Roth, E., Weyl, Th. Handbuch der Hygiene. Bd. VIII. Gewerbehygiene mit besonderer Rücksicht auf Fabrikgesetzgebung, Unfallschutz- und Wohlfahrtseinrichtungen. Jena. Verlag v. Gustav Fischer. 1897. p. 629 ff. und p. 839. — 26. Gräfflin, Artur. Experimentelle Untersuchungen über den schädlichen Einfluß von pulverförmigen Anilinfarben auf die Schleimhaut des Kaninchenauges. Zeitschr. f. Augenheilkunde. 1903. Bd. X. p. 193. — 27. Grandhomme. Die Fabriken der Aktiengesellschaft Farbwerke vorm. Meister, Lucius und Brüning zu Höchst a. M. IV. Auflage. Frankfurt a. M. Verlag von Mahlau und Waldschmidt. 1896. p. 87. — 28. Guy. Ein Fall von generalisierter pruriginöser Papillomatose (Lichen planus papillomatosus). Journ. des mal. cut. es syph. 1899. Nr. III. p. 129. Ref. Dermatol. Zeitschr. Bd. VI. p. 810. — 29. Hanke, Viktor. Die Nitronaphthalin-Trübung der Hornhaut — eine Gewerbekrankheit. Wiener klin. Wochenschr. 1899. p. 725. — 30. Hebra-Kaposi. Lehrbuch der Hautkrankheiten. Erlangen. Ferd. Enke. 1874. — 31. Herxheimer, Karl. Über die gewerblichen Erkrankungen der Haut. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 1. — 32. Hoffmann (Halle a. S.). Die Krankheiten der Arbeiter in Teer- und Paraffinfabriken in medizinisch-polizeilicher Hinsicht. Vierteljahrschr. f. gerichtl. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen, herausgegeben von A. Wernich. Dritte Folge. V. Band. Berlin 1893. p. 358 (mit ausführlicher Literatur). — 33. Huber, Alfred. Perifolliculitis suppurativa und framboesiforme Vegetationen im Anschluß an Ekzem. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XLIX. p. 57. — 34. Huldschiner. Zur Ätiologie der Blasengeschwülste bei Anilinarbeitern. Ärztl. Verein in Hamburg. Sitzung vom 1. November 1898. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 1452. — 35. Jarisch, A. Hautkrankheiten. Alfred Hölder. 1908. 2. Aufl. p. 271 und 811 ff. — 36. Jessner, S. Diagnose und Therapie des Ekzems. p. 31. Würzburg. Kurt Kabitzsch. (A. Stubers Verlag.) 1909. — 37. Derselbe. Kompendium der Hautkrankheiten. Würzburg 1906. — 38. Jores, L. Pathologie und patholog. Anatomie der Harnorgane in Lubarsch und Ostertag. 1899. Bd. VI. p. 804. — 39. Kaposi. Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. Urban und Schwarzenberg. 1899. — 40. Kirk. Paraffincancer. The British med. Journal. 1903. 12. Dez. p. 1528. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXXIII. p. 466. — 41. Kreibich, K. Lehrbuch der Hautkrankheiten. Moriz Perles. Wien 1904. — 42. Kuwahara, Y. Experimentelle und klinische Beiträge über die Einwirkung von Anilinfarben auf das Auge. Arch. f. Augenheilk. 1903. p. 157. — 43. Landouzy, E. und Brouardel, G. Empoisonnements non professionnels par l'auiline. Annal d'Hygiene etc. Bd. XLIV, II. p. 137. Ref. Schmidts Jahrbücher 1901. Bd. CCLXIX. p. 174. — 44. Langenbeck, v. Diskussion zu Volkmanns Vortrag. Verhandlungen der deutschen Ges. f. Chirurgie. Berlin 1874. Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1874. p. 228. — 45. Lefebue. Contribution à l'étude des dermites professionnelles. De l'ekzéma, des fileurs et varouleurs de lin. Thèse de Doktorat. Lille 1888. Annales d. dermat. 1888. p. 824. — 46. Leichtenstern, O. Über Harnblasenentzündung und Harnblasengeschwülste bei Arbeitern in Farbfabriken. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Bd. XXIV. p. 709. — 47. Derselbe. Über Zysten und Harnblasengeschwülste bei Arbeitern in Farbwerken. Allg. ärztl. Verein zu Köln. Sitzung v. 17. Okt. 1898. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1898. II. p. 1453. — 48. Leiser, Georg. Die Krankheiten der Steindrucker und Lithographen. Weyl, Handbuch d. Arbeitenkrankheiten. p. 337. — 49. Léloir. Dermite profes-



sionelle spéciale. (Ekzema des fileurs et varouleurs de lin.) Ann. de derm. et syph. März 1885. Ref. Monatshefte f. prakt. Derm. 1886. p. 253. — 50. Lesser, E. Lehrbuch der Hautkrankheiten. Leipzig 1904. — 51. Derselbe. Enzyklopädie der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Leipzig 1900. — 52. Liebe, P. Ein Fall von Paraffinkrebs. Ref. in Schmidts Jahrbücher. 1892. p. 325. — 53. Lippmann. Diskussion zum Falle Gebert. Berl. dermat. Ges. März 1903. — 54. Ludwig, Ernst. Über einige Bestandteile des Tabakrauches. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. XX. p. 363. — 55. Mackenzie, St. Demonstration eines Falles von Teerausschlag. Londoner dermat. Ges.-Sitzung v. 12. Okt. 1898. The British Journ. of dermat. Nov. 1898. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1899. I. p. 254. — 56. Morton. Demonstration eines Falles von Eccema verrucosum. Brooklyn dermatological and genito-urinary society. Sitzung v. 10. Febr. 1893. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1893. Bd. II. p. 131. — 57. Mraček, Franz. Handbuch der Hautkrankheiten. Wien. Alfred Hölder. 1902. — 58. Neisser-Jadassohn. Hautkrankheiten. Sonderabdruck aus Epstein-Schwalbes Handb. d. prakt. Medizin. 1901. — 58a. Netolitzky. Hygiene der Textilindustrie. Weyls Handbuch der Hygiene. Bd. VIII. p. 1163. — 59. Nobl, G. Der variköse Symptomenkomplex (Phlebktasie, Stauungsdermatose, Ulcus cruris), seine Grundlage und Behandlung. Urban und Schwarzenberg. 1910. p. 98 u. ff. p. 110. — 60. Notin, E. Études sur les papillomes simples. Annal. de dermat. 1885. p. 696. — 61. Pinkus, F. Diskussion zum Falle Gebert. Berl. dermat. Ges. 3. März 1903. — 62. Derselbe. Die Pathologie des Ekzems in Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse der allg. Pathologie und patholog. Anatomie des Menschen und der Tiere. X. Jahrg. Ergänzungsband 1907. p. 143. Wiesbaden. Verlag v. I. F. Bergmann. — 63. Pecirka. Über Hautpapillome. Ref. Monatshefte f. prakt. Dermat. 1891. II. p. 170. — 64. Pollitzer, S. (New-York). Die seborrhoische Warze. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1890. II. p. 145. — 65. Pratique dermatologique von Besnier, Brocque, Jacquet. — 66. Pringle. Ein Fall von ulzerierendem, hypertrophischen Eccema verrucosum. Londoner dermat. Ges. Sitz. v. 10. März 1897. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. 1897. II. p. 130. — 67. Purdon, H. S. Die akneartigen Ausschläge von Arbeitern in Flachsspinnereien. British med. Journ. 18. Sept. 1902. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1903. I. p. 279. — 68. Rehn, L. Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. Arch. f. klin. Chir. von B. v. Langenbeck. Bd. I. p. 588. — 69. Derselbe. Über Harnblasengeschwülste bei Anilinarbeitern. 34. Kongreß der deutschen Ges. f. Chir. p. 220. — 70. Riecke, E. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jena 1909. Verlag von G. Fischer. — 71. Rille. Demonstration einer Moulage, darstellend eine besondere Form von Akne arteficialis. Versamml. deutscher Naturforscher u. Ärzte. Braunschweig 1897. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XLII. p. 111. — 72. Rosenthal, O. Diskussion zum Falle Gebert. Berl. derm. Ges. vom 3. März 1903. — 73. Roth, E. Kompendium der Gewerbekrankheiten. 1904. p. 50. — 74. Saalfeld. Diskussion zum Falle Gebert. Berl. derm. Ges. vom 3. März 1903. — 75. Sachs, Otto. Diskussionsbemerkung zum Falle Ullmanns (Multiple Paraffinkarzinome am Skrotum). Wiener derm. Ges. v. 3. Nov. 1909. — 76. Schamberg, Jay Frank. Krebs bei Teerarbeiten. The Journ. of cutan. diseases includ. syphilis. Dez. 1910. — 77. Schuchardt, Karl. Beiträge zur Entstehung der Karzinome aus chronisch entzündlichen Zuständen der Schleimhäute und Hautdecken. Volkmanns Sammlg. klin. Vorträge. 1885. Nr. 257. Leipzig. Breitkopf & Härtel. — 78. Senn, A. Typische Hornhauttrübungen bei Anilinfärbern. Korrespondenz-Bl. f. Schweizer Ärzte. Ref. Virchow-Hirch. 1897. Bd. II. p. 437. — 79. Silberstein, R. Die Krankheiten der Buchdrucker. Weyl, Handbuch der Arbeiterkrankheiten. p. 272. — 80. Strauss, Friedrich. Über Anilintumoren. 34. Kongreß d. deutschen

Ges. f. Chirurg. p. 226. — 81. Tillmanns, H. Über Teer-, Ruß- und Tabakkrebs. Zeitschr. f. Chir. 1880. Bd. XIII. p. 519. — 82. Török, L. Spezielle Diagnostik der Hautkrankheiten für prakt. Ärzte und Studierende. Wien 1906. Alfred Hölder. — 83. Ullmann, K. Demonstration eines Falles von multiplen Paraffinkarzinomen am Skrotum. Wiener derm. Ges. v. 3. Nov. 1909. — 84. Unna, P. G. Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. Verlag von August Hirschwald. — 85. Vogt, A. Weitere experimentelle und klinische Untersuchungen über den schädlichen Einfluß von künstlichen Anilinfarben auf das Auge. S.-A. aus der Zeitschr. f. Augenheilk. 1905. Bd. XIII. p. 226 ff. Ref. in Schmidts Jahrbücher. Bd. CCLXXXIX. p. 210. — 86. Derselbe. Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der chemischen Eigenschaften der basischen Anilinfarbstoffe für deren schädliche Wirkung auf die Augenschleimhaut. Zeitschr. f. Augenheilk. 1906. XV. 1. Ref. in Schmidts Jahrbücher. 1906. Bd. CCXCII. p. 96. — 87. Volkmann, R. Über den Teer- und Rußkrebs. Verhandl. der deutschen Ges. f. Chir. Berl. klin. Wochenschr. 1874. p. 218. — 88. Derselbe. Beiträge zur Chirurgie, anschließend an einen Bericht über die Tätigkeit der chirurgischen Universitätsklinik zu Halle 1873. Breitkopf & Härtel. Leipzig 1875. — 89. Weber, Karl. Über Anilinfarben. Monatshefte f. praktische Dermatologie. Bd. 1886. p. 230. — 90. Wilson, Erasmus. Über Hautentzündungen durch Anilinfarben. Journ. of Cut. Med. April 1869. Ref. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1869. p. 464. — 91. Weyl, Th. Handbuch der Hygiene. Bd. VIII. Gewerbehygiene mit besonderer Rücksicht auf Fabrikgesetzgebung. Unfallschutz und Wohlfahrtseinrichtungen. Jena. Verlag von G. Fischer. 1897. p. 839. — 92. Weyl, Th. Handbuch der Arbeiterkrankheiten. Krankheiten der chemischen Arbeiter. 1908. p. 206. — 93. Derselbe. Zur Revision des Reichsgesetzes betreffend die gesundheitsschädlichen Farben. Berl. med. Ges. v. 1. März 1911. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 11. — 94. White, James C. Notes on dermatitis venenata. Boston med. and surg. Journ. 1897. CXXXVI. 4. p. 77. Ref. in Schmidts Jahrbücher 1897. Bd. CCLV. p. 18. — 95. Zweig, Ludwig. Über einen Fall von multiplen Hautkarzinomen bei einem Brikettarbeiter (Fall von Teer-, resp. Paraffinkrebs) und einiges über die Ätiologie dieser sogenannten Berufskarzinome. Inaug.-Diss. Berlin 1909. Verl. v. S. Karger. — 96. Zur Erkrankung der Arbeiter in Anilinfabriken an Blasenleiden. Zeitschrift f. Gewerbehygiene 1910. p. 157. Ref. in Jahresbericht der preußischen Regierungs- und Gewerberäte. p. 390 und 391.

II. Teil.

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Anilinfarbstoffen und chemischen Agentien auf die tierische Haut (innere Ohrfläche von Kaninchen).

I. Einreibungsversuche:

1. Einreibung mit Bleiweiß, Miloriblau, Sienna, Zinnober.
2. Einreibung mit Scharlachrot, Brillantrot, Krapplack, Gelblicht, Grünerlack.
3. Einreibung mit Farbstoff-Lanolinsalben, Tonerdehydrat, Bariumsulfat (Blanc fixe).
4. Histologische Untersuchung.
5. Zusammenfassung der Versuchsresultate.



II. Injektionsversuche:

1. Bisherige experimentelle Untersuchungen aus der Literatur.
2. Injektion von Emulsionen der Anilinfarbstoffe (Scharlachrot, Brillantrot, Krapplack, Gelblicht, Grünerlack) in Olivenöl, von Suspensionen dieser Farbstoffe in destilliertem Wasser, von reinem sterilisierten und nicht sterilisierten Olivenöl.
3. Histologische Untersuchung.
4. Epikrise.
5. Zusammenfassung der Versuchsresultate.
6. Literatur.

Nach den klinischen Beobachtungen war der Gedanke naheliegend, mit den bereits genannten Stoffen: Bleiweiß, Berlinerblau (Miloriblau), Sienna, Zinnober; mit den Anilinfarbstoffen: Scharlachrot, Brillantrot, Krapplack, Gelblicht, Grünerlack, ferner Tonerdehydrat und Bariumsulfat unter möglichster Einhaltung des Entstehungsmodus der im ersten Teile dieser Arbeit von mir beschriebenen gewerblichen Hauterkrankungen, die Einwirkung der genannten Agentien auf die tierische Haut — innere Ohrfläche des Kaninchens — experimentell zu prüfen.

Im Anschlusse daran wurden die bekannten Versuche B. Fischers mit subkutanen Injektionen von Scharlachöl und analoge mit den oben genannten Anilinfarbstoffen am Kaninchenohr wiederholt.

Bevor ich die Resultate meiner experimentellen Untersuchungen, sowie die der sich daran schließenden histologischen Ergebnisse derselben mitteile, möchte ich zunächst nur auf die in der Lehre von den Entzündungen und den Geschwülsten seit langem in der Pathologie bekannten und allgemein anerkannten ursächlichen Beziehungen zwischen Reiz und Entzündung hinweisen.

Wir unterscheiden bekanntlich Entzündungen 1. aus mechanischen, 2. aus physikalischen, 3. aus chemischen Ursachen. Zu den letzteren sind die rein urtikariellen Dermatosen, die einfachen, oberflächlichen Nekrosen, die meisten tiefgehenden Ätzungen durch konzentrierte Säuren und Alkalien nach Unna nicht zu rechnen. Auch nach Abzug dieser Gruppen bleibt nach Unnas Ausführungen noch eine Fülle von krankhaften Erscheinungen übrig, die wir den Entzündungen hinzurechnen müssen und „es ist — nach den Worten dieses Autors — nur zu beklagen, daß unsere histologischen Kenntnisse in diesem Kapitel nicht entfernt unseren klinischen nahekommen. Es ist sicher zu hoffen, daß gerade diese Lücken in nicht zu ferner Zeit ausgefüllt werden, da kein anderes Kapitel so sehr der experimentellen Bearbeitung zugänglich



ist und kaum eines so fruchtbar für die Erweiterung unserer pathologischen Anschauungen zu werden verspricht".

Mit den folgenden experimentellen Untersuchungen — Einwirkung von chemischen Agentien, insbesondere Anilinfarbstoffen — die in Form von Einreibungen auf die innere Ohrfläche von Kaninchen appliziert wurden, sowie den histologischen Untersuchungen glaube ich einen kleinen Teil zur Ausfüllung dieser Lücken beitragen zu können.

I. Einreibungsversuche.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen: Die chemischen, in einer Buchdruckerei verwendeten Agentien Bleiweiß, Miloriblau, Sienna, Zinnober, sowie die zum Dreifarbendruck gebrauchten, bereits des öftern genannten Anilinfarbstoffe wurden in einer trockenen, sterilen Glasschale mit sterilem Pistill möglichst fein zerrieben, dieses fein verriebene Pulver wurde mit dem kolbigen Ende einer Eprouvette auf die innere Ohrfläche von verschieden alten Kaninchen in der Dauer von 5—10 Minuten unter möglichst leichtem Druck eingerieben. Die Einreibungen wurden entweder täglich oder mit 2—3tägiger Pause vorgenommen, im ganzen 2—13. Die histologische Untersuchung erfolgte in den verschiedensten Stadien. Es wurden Fälle nach zwei, nach sechs, nach zehn, nach dreizehn Einreibungen der histologischen Untersuchung zugeführt. Die exzidierten Hautstücke wurden in Alkohol oder in 10%igem Formol fixiert und in steigendem Alkohol gehärtet. Die Einbettung erfolgte in Paraffin, in manchen Fällen wurden Gefrierschnitte angefertigt. Als Färbemethoden kamen als die gebräuchlichsten und für unsere Zwecke am geeignetesten folgende zur Anwendung: Hämalaun-Eosin, van Gieson, polychromes Methylenblau, Methylgrün-Pyronin, Pranters Färbung auf elastische Fasern.

Fünf Einreibungsversuche (1—5), bei denen wiederholt 2—6mal auf die Innenfläche des Ohres Bleiweiß, Miloriblau (Berlinerblau), Sienna und Zinnober eingerieben wurden, sind vollständig negativ ausgefallen. Die Ohrinnenfläche blieb glatt und glänzend. Es erscheint doch auffallend, daß trotz der oft wiederholten Einreibungen mit chemisch für die Haut mehr oder minder indifferenten Agentien, bei einer Einreibungsdauer von 5—6 Minuten, kaum eine ganz oberflächliche Dermatitis aufgetreten war.

Es ist nun die Frage zu beantworten, auf welche Momente das Ausbleiben der Reaktion in dieser Versuchsreihe zurück-

zuführen wäre. Die zum Versuche verwendeten chemischen Agentien waren so fein verrieben, daß allerdings grob mechanische Läsionen, z. B. ausgedehnte Exkoriationen — zumal bei der mikroskopischen Untersuchung dieser Chemikalien keine Kristalle nachweisbar — a priori nicht zu erwarten waren. Es dürfte vielleicht daran liegen, daß die chemische Komponente dieser Agentien auch vollständig inaktiv ist, indem diese Stoffe unlöslich sind.

Die folgenden Versuche 6—22 beziehen sich auf Einreibungen mit den Anilinfarbstoffen Scharlachrot, Brillantrot, Krapplack, Gelblicht, Grünerlack auf die Ohrinnenfläche von Kaninchen. Sämtliche zu diesen Versuchen verwendeten Farbstoffe enthalten Tonerdehydrat in Kristallform als Beize und Bariumsulfat (blanc fixe) als Beschwerungsmittel in kristallinischer, resp. Kristallform beigemengt.

6. Versuch mit Scharlachrot (auch Sudan IV genannt, Einwirkungsprodukt des diazotierten Amidoazotoluol auf β Naphthol). (6*a* und 6*b*.)

14./XII. 1909. Beide Ohrinnenflächen eines weißen, 6 Monate alten Kaninchens werden mit Scharlachrot 5—6 Minuten lang eingerieben. 1. E.[1])

16./XII. 1909. Nach 1 E. am rechten Ohr keine Erscheinungen, am linken an zahlreichen Stellen strichförmige Dermatitis. 2. E. am rechten Ohr, linkes Ohr wird nicht eingerieben.

17./XII. 1909. Rechtes Ohr deutliche oberflächliche Dermatitis, linkes Ohr strichförmige Dermatitis. Kaninchen sieht elend aus, Speichelfluß. Rechtes Ohr 3. E., linkes Ohr 2. E.

20./XII. 1909. Nach 3 E. r. Ohr außer einer Dermatitis eine Ulzeration von ovaler Form, 3 *cm* lang und 2 *cm* breit. Nach 2 E. linkes Ohr ziemlich ausgedehnte Dermatitis. Ohren welk.

21./XII. 1909. Status unverändert.

23./XII. 1909. Nach 3 E. r. Ohr Dermatitis im Rückgang, Ulzeration abgeheilt. Nach 2 E. linkes Ohr Dermatitis im Rückgang.

28./XII. 1909. Rechtes Ohr 4. E., linkes Ohr 3. E.

31./XII. 1909. Rechtes Ohr nach 4 E. deutliche Dermatitis, linkes Ohr nach 3 E. streifenförmige Dermatitis. Tier munter.

7./I. 1910. Krusten der Dermatitis in Abstoßung begriffen. R. Ohr 5. E., linkes Ohr 4. E.

10./I. 1910. Nach 5 E. sieht man am r. Ohr, nach 4 E. am linken Ohr außer der Dermatitis Follikel mit Farbstoff gefüllt, stark hervorspringend. An Stelle der früheren Dermatitis glatte Stellen ohne Follikel. Rechtes Ohr 6. E., l. Ohr 5. E.

13./I. 1910. Nach 6 E. r. Ohr und 5. E. l. Ohr treten außer der Dermatitis die Follikel deutlich hervor, weil dieselben mit Farbstoff gefüllt sind. Rechtes Ohr 7. E., linkes Ohr 6. E.

20./I. 1910. Nach 7 E. rechtes Ohr und 6 E. linkes Ohr der gleiche Befund, Follikel stark hervortretend. Rechtes Ohr 8. E., linkes Ohr 7. E.

[1]) Der Kürze halber wird statt Einreibung E. geschrieben.

28./I. 1910. Rechtes Ohr nach 8 E., linkes Ohr nach 7 E. außer einer Dermatitis stark vorspringende, reibeisenförmige Follikel. Am rechten Auge eitrige Konjunktivitis infolge Reizung von Farbstoffen. Rechtes Ohr 9. E., linkes Ohr 8. E.

31./I. 1910. Der gleiche Befund.

10./II. 1910. Der gleiche Befund. Rechtes Ohr 10. E., linkes Ohr 9. E.

15./II. 1910. Exzision der Hautstücke und Fixierung in 10% Formol.

Die Versuchsdauer beträgt nahezu 2 Monate, die Einreibungen wurden anfangs täglich, dann in 3—4—5tägigen Intervallen vorgenommen. Makroskopisch sieht man außer einer Dermatitis stark vorspringende Follikel, die der inneren Ohrfläche ein reibeisenähnliches Aussehen verleihen. Die histologische Untersuchung wurde 5 Tage nach der letzten Einreibung vorgenommen. Da die Resultate der E. mit Scharlachrot an der inneren Ohrfläche beider Ohren eines 6 Monate alten Kaninchens (10 E. rechtes Ohr, 9 E. linkes Ohr) die gleichen waren, so werden sie gemeinsam besprochen.

Die wesentlichsten Merkmale der histologischen Untersuchung bestehen in folgenden Punkten: Verbreiterung des Stratum corneum mit zahlreichen Hornperlen, die Reteschicht ist stark proliferiert, besonders entsprechend den vergrößerten Talgdrüsen und Follikeln. In diesen findet man den bei E. eingepreßten Farbstoff. Nur an diesen Stellen erfolgt eine Wucherung des Rete Malpighii und der Talgdrüsen. Die Zellen des Rete Malpighii sind lang und schmal und haben eine gewisse Ähnlichkeit mit gewucherten Retezellen bei Psoriasis vulgaris. In der Kutis selbst lassen sich Epithelinseln, die abgeschnürten Teilen der proliferierten Retezapfen entsprechen, nachweisen. Zwischen den Bindegewebsbündeln finden wir Ödem und ein mäßig reichliches Zellinfiltrat, das hauptsächlich aus Rundzellen, polynukleären Leukozyten, gewucherten fixen Bindegewebszellen und spärlichen Plasmazellen besteht. Die entzündlichen Vorgänge sind im Abklingen begriffen. Blut- und Lymphgefäße erweitert, die elastischen Fasern gut tingiert, weder qualitativ noch quantitativ verändert, fehlen nur an den Stellen des Infiltrates.

Die wichtigsten Veränderungen beziehen sich auf die Wucherung des Stratum corneum und Rete Malpighii, ferner auf eine Vergrößerung der Talgdrüsen und Erweiterung der Follikel. Manche Präparate machen durch das Vorkommen von Epithelinseln, die tief in das Kutisgewebe eingesenkt erscheinen, den Eindruck einer epitheliomähnlichen Veränderung. Dazu kommt noch das Auftreten von Hornperlen in den Epithelinseln, die geringen, bereits im Abklingen begriffenen entzündlichen Erscheinungen der Kutis, die den Eindruck eines epitheliomähnlichen Bildes noch erhöhen.

7. Versuch mit Scharlachrot. (Fig. 2.)

17./XII. 1909. Beide Ohrinnenflächen eines zwei Jahre alten Kaninchens werden mit Scharlachrot 5—6 Min. lang eingerieben. 1 E.

15./II. 1910. Die Versuchsdauer beträgt zwei Monate (vom 17./XII. 1909 bis 15./II. 1910) mit 8 E. bei einem zwei Jahre alten Kaninchen. Die E. wurden in verschieden langen Intervallen vorgenommen. Makroskopisch sehen wir nach 8 E. an der inneren Ohrfläche reibeisenartig vorspringende Follikel. Nach 8 E. werden die Hautstücke exzidiert und in 10%igem Formol fixiert. Zwei Hautstückchen werden zur Granulafärbung in warmes konzentriertes Formalin eingelegt.

Die histologische Untersuchung wurde fünf Tage nach der 8. E. vorgenommen. Der Farbstoff Scharlachrot ist in den Präparaten nicht nachweisbar, weil er bei der Fixierung und Härtung der Präparate in Alkohol ausgelaugt wurde. Das Resultat dieses Versuches ist analog dem des Versuches 6.

8. Versuch mit Scharlachrot.

12./V. 1910. Beide inneren Ohrflächen eines älteren Kaninchens werden mit Scharlachrot 5—6 Minuten eingerieben. 1 E.

20./V. 1910—1./VIII. 1910. Ganz geringe Entwicklung der follikulären Exkreszenzen. 2. E.—8. E.

15./IX. 1910. Vollständige spontane Involution der Exkreszenzen.

Da die klinischen Merkmale der follikulär entwickelten Exkreszenzen sehr gering waren, wurde von einer histologischen Untersuchung Abstand genommen.

9. Versuch mit Brillantrot (tonerdehaltiger Azofarb-Bariumlack. Azofarbe nicht giftig.) (Fig. 3.)

4./VII. 1908. Innere Ohrfläche (rechtes Ohr) eines jungen Kaninchens wird mit Brillantrot durch 5—6 Minuten eingerieben. 1. E.

8./VII. 1908. Keine Erscheinungen. 2. E.

11./VII. 1908. Knötchenbildung und Dermatitis. 3. E.

14./VII. 1908. Derselbe Befund. 4. E.

16./VII. 1908. Derselbe Befund.

18./VII. 1908. Dermatitis unverändert, ebenso die Knötchen. 5. E.

20./VII. 1908. Ziemlich ausgedehnte, mit rotem Farbstoff bedeckte Dermatitis. 6. E.

22./VII. 1908. Der gleiche Befund. 7. E.

25./VII. 1908. Einlegen des exzidierten Hautmaterials zum Teil in Alkohol, zum Teil in 10% Formol.

Das gleiche histologische Bild wie die Präparate des 6. Versuches bieten auch die des 9. Versuches. Die Versuchsdauer beträgt 3 Wochen mit 7 E., die in Intervallen von 1—2—3 Tagen wiederholt wurden. Makroskopisch haben wir das Bild einer Dermatitis. Die histologische Untersuchung wurde 3 Tage nach der 7. E. vorgenommen.

Auch bei diesem Versuche ist als das wichtigste Moment außer den entzündlichen Erscheinungen die Verbreiterung und Proliferation des Rete Malpighii und der Talgdrüsen, hervorgerufen durch den chemischen Reiz des Farbstoffes Brillantrot (Azofarbstoff) nach 7 E. zu erwähnen.

10. Versuch: mit Krapplack (bleihaltiger Alizarin-Tonerdelack), nicht giftig. (10*a* und 10*b*.)

4./VII. 1908. Die Innenfläche des rechten Ohres eines jungen Kaninchens wird mit Krapplack 5—6 Minuten lang eingerieben.

8./VII. 1908. Nach der ersten E. mit Krapplack auf der Ohrinnenfläche Dermatitis, zum Teil vom Aussehen eines impetiginösen Ekzems. In der Umgebung der Dermatitisherde wird eine 2. E. 5—6 Minuten lang vorgenommen.

11./VII. 1908. Nach der 2. E. tritt wiederum eine starke Dermatitis auf. Die Dermatitisherde vom 4./VII. 1908 und 8./VII. 1908 werden exzidiert und in 10% Formalin fixiert; ein Teil wird nach 24stündigem Verweilen in 10% Formol zu Gefrierschnitten verwendet, ein anderer mit Alkohol weiter behandelt und gehärtet.

Schon nach einer Einreibung mit Krapplack trat auf der Ohrinnenfläche eine Dermatitis auf, eine zweite, nach 4 Tagen wiederholte Einreibung hatte denselben Effekt zur Folge. Die 7 resp. 3 Tage nach der Einreibung erfolgte histologische Untersuchung der betreffenden Hautstücke ergab folgenden Befund.

An den Gefrierschnitten (Färbung mit Methylgrün-Pyronin, mit Sudan III) ist bei den Versuchen nach einer Einreibung und nach 2 Einreibungen histologisch eine mit Farbstoff bedeckte papelartige Erhebung zu konstatieren. Diese besteht aus einer Exsudatmasse, entsprechend dieser fehlt das Rete Malpighii oder ist nur als ganz schmale Zone erhalten, im Korium ein reichliches Rundzelleninfiltrat, die Gefäße erweitert.

In den mit Hämalaun-Eosin gefärbten Präparaten nach Formol-Alkohol-Behandlung findet man entsprechend dem makroskopischen Aussehen auch mikroskopisch ein Knötchen, das sich als eine mit roter Farbe (Krapplack) bedeckte Exsudatmasse erweist. Das Rete Malpighii fehlt an dieser Stelle fast vollständig, ebenso das Stratum granulosum und das Stratum corneum. Dieser Substanzverlust ist ausgefüllt mit einer Exsudatmasse und einer darüber gelagerten Schichte von Krapplack. Das Exsudat setzt sich aus mono- und polynukleären Leukozyten und Fibrin zusammen, in den Spalträumen desselben ist roter Farbstoff in Form von Streifen eingelagert.

Entsprechend der knötchenartigen Erhebung findet man im Papillarkörper ein ziemlich dichtes Rundzelleninfiltrat mit vereinzelten Plasma- und Mastzellen. Die Gefäße der Kutis sind stark erweitert und strotzend gefüllt.

Nach der histologischen Untersuchung besteht das Ergebnis dieses Versuches in einem Substanzverlust, von dem aus — wahrscheinlich durch chemische Irritation des bleihaltigen Alizarins bedingt — eine ziemlich starke Entzündung ihren Ausgangspunkt nimmt. Diese manifestiert sich zunächst in einer beträchtlichen Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße der Kutis mit nachfolgender proliferierender Entzündung. Das ziemlich reichliche Exsudat füllt nun den Substanzverlust — die obersten Schichten der Kutis sowie die ganze Epidermis betreffend — vollständig aus und bildet ein mit Krapplack bedecktes, auch makroskopisch sichtbares papelartiges Knötchen. Hier fehlt das Rete Malpighii entweder vollständig oder ist sehr stark verdünnt. Der histologische Befund nach 2 E. zeigt die gleichen Bilder wie nach 1 E. Die Gewebsveränderungen spielen sich nur an den Stellen der Farbstoffauflagerung ab.

11. Versuch mit Gelblicht (tonerdehaltiger Säuregelb-Bariumlack), nicht giftig.

Nach 7 E. mit dem Farbstoff Gelblicht war es möglich, durch seinen chemischen Reiz das Rete Malpighii, sowie die Haarbälge zur Proliferation mit Zapfenbildung und zur Verbreiterung zu bringen. Diesem Vorgang gehen die entzündlichen Erscheinungen, die anfangs einen akuten Charakter haben, voran, klingen aber allmählich ab, während die verbreiterten und proliferierten Retezapfen und Haarbälge persistieren.

12. Versuch mit Gelblicht. (Fig. 4.)

20./II. 1909. Beide Ohrinnenflächen (junges Kaninchen) werden mit Gelblicht 5—6 Minuten lang eingerieben. 1 E.

Die Versuchsdauer beträgt 14 Tage (vom 20./II. 1909 bis 6./III. 1909) mit 4 E., die in Intervallen von 2—3—4 Tagen wiederholt wurden. Die histologische Untersuchung wurde drei Tage nach der vierten E. vorgenommen. Makroskopisch haben wir das Bild einer Dermatitis vor uns, die manchmal in Form von Knötchen oder warzigen, mit Farbstoff bedeckten Gebilden erscheint. Entsprechend dem makroskopischen Aussehen finden wir auch mikroskopisch ein Knötchen, das die analogen Veränderungen wie bei den Versuchen 6 und 11 zeigt.

13. Versuch mit Säuregelb (Gelblicht ohne Tonerdehydrat und ohne Bariumsulfat).

10./XI. 1909. Die linke Ohrinnenfläche eines $^3/_4$ Jahre alten Kaninchens wird mit Säuregelb 5—6 Minuten eingerieben.

Die Versuchsdauer beträgt 13 Tage (vom 10./XI. 1909 bis 23./XI. 1909) mit 4 E., die E. werden in 2—3—4tägigen Intervallen vorgenommen. Die histologische Untersuchung erfolgt vier Tage nach der 4. E.



Makroskopisch finden wir außer einer Dermatitis kleinste, stecknadelkopfgroße Knötchen an der inneren Ohrfläche. Die histologische Untersuchung bietet nichts Besonderes. Der Epidermis ist eine geringe Exsudatmasse ohne Gewebszerstörung aufgelagert, in der Kutis, entsprechend der Größe der Exsudatmasse, nur ganz geringe entzündliche Erscheinungen.

14. Versuch mit Säuregelb.

19./XI. 1909. Die linke innere Ohrfläche eines albinotischen, zwei Monate alten Kaninchens wird 5—6 Minuten lang mit Säuregelb eingerieben 1. E.

Die Versuchsdauer beträgt 4 Tage (vom 19./XI. 1909 bis 23./XI. 1909), im ganzen wurde eine E. vorgenommen. Makroskopisch haben wir das Bild der Dermatitis. Die histologische Untersuchung erfolgte vier Tage nach der ersten E.; sie ergab das gleiche Resultat wie beim Versuche 10*a* und 10*b*.

15. Versuch mit Grünerlack (tonerdehaltiger Säuregrün-Bariumlack [Triphenylmethanfarbstoff], nicht giftig).

Die Versuchsdauer beträgt drei Wochen (vom 4./VII. 1908 bis 25./VII. 1908) mit 7 E., die E. wurden in Intervallen von 2—3—4 Tagen wiederholt. Die histologische Untersuchung wurde drei Tage nach der 7. E. vorgenommen.

Dieser 15. Versuch ist sowohl in seinem klinischen wie histologischen Bilde analog dem 10. Versuch (Einreibung mit Krapplack).

16. Versuch mit Grünerlack.

5./I. 1909. Beide inneren Ohrflächen eines älteren Kaninchens werden mit Grünerlack 5—6 Minuten eingerieben. 1. E.

Die Versuchsdauer beträgt 29 Tage (vom 5./I. 1909 bis 3./II. 1909) mit zwei E., die in Intervallen von 15 Tagen ausgeführt wurden; die histologische Untersuchung wurde 19 Tage nach der 2. E. vorgenommen. Makroskopisch sehen wir ein Knötchen, das eine mit grünem Farbstoff bedeckte Kruste trägt, mikroskopisch begegnen wir demselben Bilde wie bei den Versuchen 10*a*, 10*b* und 15.

17. Versuch. Einreibung von Grünerlack auf beide innere Ohrflächen eines älteren Kaninchens.

Bei diesem Versuchstier (älterem Kaninchen) werden die Einreibungen mit Grünerlack 6 E. nicht mehr fortgesetzt, da das Kaninchen auf dieselben gar nicht oder nur in sehr geringem Maße — im Vergleich zu einem jungen Kaninchen — reagiert. Versuchsdauer vom 18./I. 1909 bis 20./II. 1909.

18. Versuch. Einreibung beider Ohrinnenflächen eines jungen Kaninchens mit Grünerlack.

12./II. 1909. 1. E.

13./II. 1909. Nach 1 E. an beiden Ohrinnenflächen je ein schmaler, langgestreckter Streifen von Dermatitis.

17./II. 1909. Dermatitis im Abheilen begriffen. 2. E.

18./II. 1909. Keine neuen Erscheinungen.

19./II. 1909. Die streifenförmige Dermatitis besteht noch mit geringem Nässen verbunden. 3. E. Außerdem wird ein Wattebausch mit dem Farbstoff Grünerlack imprägniert, die Ohrränder werden durch zwei Nähte miteinander vereinigt, um das Herausfallen der Wattebauschen zu verhindern.

20./II. 1909. Die Farbe bildet auf der Ohrinnenfläche einen schmierigen Belag.

23./II. 1909. Das in seiner Ernährung sehr stark herabgekommene Tier ist eingegangen.

19. Versuch mit Grünerlack.

24./II. 1909. Beide Ohrinnenflächen eines älteren Kaninchens werden mit Grünerlack 5—6 Minuten lang eingerieben. 1. E.

Die Versuchsdauer beträgt 36 Tage vom 24./II. 1909—1./IV. 1909 mit 13 E., die in Intervallen von 2—3—5—8 Tagen ausgeführt wurden. Makroskopisch finden wir das Bild einer streifenförmigen Dermatitis, außerdem kleine Knötchen auf der inneren Ohrfläche. Die histologische Untersuchung wurde 2 Tage nach der 13. E. vorgenommen.

Bei diesem Versuche ist das histologische Bild dem der Versuche 9 mit Brillantrot, 11 und 12 mit Gelblicht insofern analog, als es neben den entzündlich exsudativen Erscheinungen ebenfalls zu einer Verbreiterung und Proliferation des Rete Malpighii, wenn auch mäßigen Grades, kommt. Hervorzuheben wären noch außer der proliferierenden Entzündung in der Kutis die in größerer Zahl vorhandenen Hämorrhagien, abgesehen von den erweiterten Blut- und Lymphgefäßen.

Die Tatsache, daß es hier nur zu einer mäßigen Wucherung der Reteschicht — trotz 13 E. mit Grünerlack (Triphenylmethanfarbstoff) — gekommen ist, darf uns nicht wundernehmen, da die Resistenz der Gewebe bei einem älteren Kaninchen im Vergleich zu einem jungen sicherlich eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für das Maß der Proliferationsfähigkeit der Reteschicht ceteris paribus besitzt. Ich werde auf diese experimentell wie auch klinisch interessante Tatsache, die einen kleinen Beitrag zu dem Begriff „Disposition" resp. „Resistenz" liefert, noch eingehender zurückkommen.

20. Versuch mit Grünerlack.

26./III. 1909. Beide Ohrinnenflächen eines jüngeren Kaninchens werden mit Grünerlack eingerieben. 1. E.

Die Versuchsdauer beträgt 6 Tage vom 26./III. 1909 bis 1./IV. 1909 mit 2 E., die in einem Intervall von vier Tagen ausgeführt wurden. Makroskopisch sind nach 2 E. auf der inneren Ohrfläche zahlreiche, größtenteils den Follikeln entsprechende, stecknadelkopfgroße Knötchen nachzuweisen. Die histologische Untersuchung wurde zwei Tage nach der zweiten E. vorgenommen.

Auch hier konnte histologisch eine geringgradige Verbreiterung des Rete Malpighii konstatiert werden, wenngleich die Beobachtungsdauer dieses jungen Versuchstieres nicht länger als sieben Tage betragen hat. Daraus erklärt es sich wohl auch, daß die entzündlichen Erscheinungen im Korium stärker akzentuiert sind als bei den früheren Versuchen.

21. Versuch mit Säuregrün (Grünerlack ohne Tonerdehydrat und ohne Bariumsulfat).

10./XI. 1909. Linke Ohrinnenfläche eines $^3/_4$ Jahre alten Kaninchens wird mit Säuregrün 5—6 Minuten eingerieben. 1. E.

11./XI. 1909 bis 10./XII. 1909 2 E.—10 E. Keine Erscheinungen, keine Dermatitis nach 10 E. Einreibungen werden ausgesetzt.

Da nach 10 E. mit Säuregrün bei den älteren Kaninchen keine Erscheinungen aufgetreten waren, so wurden die E. ausgesetzt und der Versuch abgebrochen.

22. Versuch mit Säuregrün.

19./XI. 1909. Albinotisches Kaninchen (Nr. 169), zwei Monate alt. Die linke innere Ohrfläche wird mit Säuregrün 5—6 Minuten eingerieben. 1. E.

20./XI. 1909. Keine Erscheinungen.

22./XI. 1909. Kleinste, stecknadelkopfgroße, auf die Follikel lokalisierte Knötchen.

23./XI. 1909. Exzision der Knötchen und Fixierung in 10%igem Formol.



Es lassen sich keine Präparate herstellen, weil das Farbstoffknötchen beim Schneiden des Hautstückchens abgesprungen ist.

23. Versuch. Einreiben der Innenfläche des rechten Ohres eines drei Monate alten Kaninchens mit einer 10%igen Grünerlack-Lanolinsalbe, und der Innenfläche des linken Ohres mit einer 10%igen Gelblicht-Lanolinsalbe. (27 *a* und 27 *b*.)

26./X. 1908. 1. E.

28./X. 1908 bis 16./XI. 1908. Keine Knötchenbildung, keine Dermatitis, leichte diffuse Rötung. 2.—7. E.

Die Versuche mit Einreibungen einer 10%igen Grünerlack- und einer 10%igen Gelblicht-Lanolinsalbe auf die innere Ohrfläche der Kaninchen haben keinerlei makroskopisch sichtbare Veränderungen ergeben. Das negative Resultat dieses Versuches dürfte sich vielleicht aus dem Umstande erklären, daß das Lanolin den Farbstoff derart gebunden, zum Teil gelöst hält, daß er auf der intakten, mechanisch vorher nicht lädierten Haut nicht zur Wirkung kommen kann. Es wäre auch möglich, daß der Farbstoff aus dem Grunde nicht zur Wirkung gelangen kann, weil das Fett denselben umhüllt. Vielleicht könnte eine 0·9 ClNa-Lösung den Farbstoff aus der Lanolinsalbe extrahieren und der freigewordene die Haut reizen? Diese Frage soll durch einschlägige Versuche geprüft werden.

24. Versuch mit Tonerdehydrat.

10./XI. 1909. Rechte Ohrinnenfläche eines $^1/_2$—$^3/_4$ Jahre alten Kaninchens wird mit Tonerdehydrat 5—6 Minuten lang eingerieben. 1. E.

10./XII. 1909. Oberflächliche, bereits im Ausheilen begriffene Exkoriation. Keine weiteren Erscheinungen nach 10 E. Einreibungen werden ausgesetzt. Die Versuchsdauer beträgt 4 Wochen mit 10 E., die in Intervallen von 2—3—4 Tagen vorgenommen wurden. Eine histologische Untersuchung wurde in diesem Falle nicht ausgeführt, da die Erscheinungen des ganz oberflächlichen Substanzverlustes nach 10 E. mit Tonerdehydrat bei dem älteren Kaninchen im Ausheilen begriffen waren. Die Veränderung bestand in einer Abschilferung ganz oberflächlicher Schichten des Stratum corneum.

25. Versuch mit Tonerdehydrat.

19./XI. 1909. Kaninchen Nr. 169, albinotisch, zwei Monate alt, rechte Ohrinnenfläche wird 5—6 Minuten mit Tonerdehydrat eingerieben. 1. E.

23./XI. 1909. Die Versuchsdauer beträgt 4 Tage mit 1 E. bei einem zwei Monate alten albinotischen Kaninchen.

Makroskopisch haben wir das Bild einer im Abheilen begriffenen oberflächlichen Exkoriation. Die histologische Untersuchung wird 4 Tage nach der 1. E. vorgenommen. Das Resultat der mikroskopischen Untersuchung besteht in einer Exkoriation, die durch eine Exsudatmasse ausgefüllt wird. Diese hat eine knötchenförmige Konfiguration und reicht bis in die obersten Schichten des Koriums. In der Kutis selbst ist das entzündliche Infiltrat nur mäßig dicht, die Gefäße erweitert.

Aus diesem Versuche folgt, daß es schon nach 1 E. mit Tonerdehydrat gelingt, eine Exkoriation mit mäßigen entzündlichen Erscheinungen in der Kutis zu erzeugen. Allerdings war das Versuchstier ein 2 Monate altes, albinotisches Kaninchen mit wenig widerstandsfähiger Haut.

Dieser Versuch würde beweisen, daß auch auf mechanischem Wege — abgesehen von der Exkoriation — eine Entzündung des Kutisgewebes provoziert werden kann, und dies um so leichter, je jünger das Versuchstier ist. Viel-

leicht ist bei diesem Versuche auch die Tatsache erwähnenswert, daß es sich um ein junges, albinotisches Kaninchen handelt, das noch weniger widerstandsfähig ist als die pigmentierten. Diese Verhältnisse werden in der Zusammenfassung dieser Versuche des näheren besprochen werden.

26. Versuch mit Bariumsulfat (Blanc fixe).

10./XI. 1909. Die rechte Ohrinnenfläche eines $^3/_4$ Jahre alten Kaninchens wird 5—6 Minuten lang mit Blanc fixe eingerieben. 1. E.

23./XI. 1909. Bei einem älteren ($^3/_4$ Jahre alten) Kaninchen treten bei einer Versuchsdauer von 13 Tagen nach 4 E. von Bariumsulfat, in 2—3—4tägigen Intervallen ausgeführt, keine makroskopisch sichtbaren Erscheinungen auf, es wird der Versuch nach 4 E. ohne Resultat abgebrochen.

27. Versuch mit (Bariumsulfat) Blanc fixe.

19./XI. 1909. Die rechte innere Ohrfläche eines zwei Monate alten, albinotischen Kaninchens wird 5—6 Minuten lang mit Blanc fixe eingerieben. 1. E.

23./XI. 1909. Nach 1 E. bei einem zwei Monate alten, albinotischen Kaninchen waren keine Erscheinungen aufgetreten, auch 4 Tage nach erfolgter E. konnten keine Veränderungen konstatiert werden.

Epikrise:

Fassen wir die Ergebnisse dieser Einreibungsversuche zusammen, so können wir folgendes resümieren.

Bei den Versuchen (1—5) mit Bleiweiß, Miloriblau (Berlinerblau), Sienna, Zinnober kamen junge albinotische Tiere zur Verwendung. Trotz mehrfacher E. (6), auch bei Wiederholung ein und desselben Versuches, erhielten wir stets ein negatives Resultat. Es erscheint auffallend, daß bei Einreibung dieser mehr weniger chemisch indifferenten Agentien auf die intakte, wenig widerstandsfähige Haut junger Kaninchen nicht mindestens eine stärkere Dermatitis durch eine mechanische Läsion, wenn schon nicht aus chemischen Ursachen sich entwickelt hat. Vielleicht waren die eingeriebenen Agentien so fein pulverisiert, daß bei mäßigem Drucke mit dem Kolbenende einer Eprouvette eine starke mechanische Läsion nicht auftreten konnte. Die genannten Stoffe Bleiweiß, Berlinerblau, Sienna, Zinnober sind im Wasser unlöslich; vielleicht spielt ihre absolute Unlöslichkeit in kochsalzhaltigen Medien, wie es ja die körperlichen Flüssigkeiten sind, mit eine Rolle, daß Reaktionen bei Einreibungen solcher Stoffe auf die Haut ausbleiben. Eine endgültige beweiskräftige Antwort auf diese Frage muß ich schuldig bleiben.

An diese Versuche schließen sich diejenigen mit Tonerdehydrat (Nr. 24 und 25), sowie die mit Barium-

sulfat (Nr. 26 und 27) an. Bei beiden Versuchen mit Tonerdehydrat entstand ein durch mechanische Läsion der Kristalle hervorgerufener Substanzverlust. Je nach der Größe der mechanischen Komponente, i. e. der Beschaffenheit der Kristalle und der Intensität des Druckes beim Einreiben entsteht eine Erosion oder Exkoriation. Durch das geschädigte Epithel wandern die Leukozyten aus den erweiterten Kutisgefäßen aus, in der Kutis proliferieren die fixen Bindegewebszellen, es entwickelt sich das Bild der proliferierenden Entzündung, im weiteren Verlaufe wird der gesetzte Substanzverlust durch eine Exsudatmasse ausgefüllt. Bei längerer Dauer des Versuches klingen die entzündlichen Erscheinungen in der Kutis ab.

In den Versuchen mit Bariumsulfat sind weder bei einem jungen, noch bei einem älteren Kaninchen makroskopisch sichtbare Veränderungen aufgetreten, weil bei Bariumsulfat weniger Kristalle vorhanden und feine kristallinische Massen überwiegen.

Die Versuche mit Scharlachrot (Nr. 6*a* und 6*b*, 7) und mit Brillantrot Nr. 9 zeigen, daß die Proliferation des Rete Malpighii und der Talgdrüsen deutlich zum Ausdruck kommt und die Beweiskraft der chemisch-proliferativen Komponente der genannten Farbstoffe erhöht. Es liegt hier eine pathologische Epithelproliferation vor, die Epithelzellen zeigen aber kein atypisches Verhalten wie beim Karzinom.

Bei dem Versuch 8 sind nach 8 Einreibungen mit Scharlachrot bei dem älteren Kaninchen die Knötchen spontan involviert.

Der Einreibungsversuch mit Krapplack Nr. 10*a* und 10*b* bei einem jungen Tier mit 2 E. hat einen durch Exsudatmasse erfüllten Substanzverlust ergeben; wahrscheinlich ist es infolge zu starken Druckes beim Einreiben zur Zerstörung des Rete Malpighii und zur Bildung eines Substanzverlustes gekommen.

Bei einer anderen Versuchsreihe, die sich auf E. mit dem Farbstoff Gelblicht (Nr. 11 und 12) beziehen, erhielten wir nach 4 E. resp. 7 E. bei jungen Tieren eine Verbreiterung und recht starke Proliferation des Rete Malpighii und der Talgdrüsen. Diese starke Proliferation des Rete Malpighii läßt wohl



keinen Zweifel aufkommen, daß diese Wucherungsvorgänge auf den direkten chemischen Reiz des Anilinfarbstoffes Gelblicht zurückzuführen sind. Beim Versuch 13 erhielten wir nach 4 E. mit dem reinen Anilinfarbstoff Säuregelb bei einem älteren Tiere mit resistenterer Haut nur entzündliche Erscheinungen in der Kutis, ferner eine Auflagerung von Exsudatmassen auf der Epidermis ohne Proliferation des Rete Malpighii. In einem anderen Versuche Nr. 14 trat nach einer E. durch mechanische Zerstörung des Rete Malpighii ein Substanzverlust, der durch eine geringe Exsudatmasse ausgefüllt ist, auf. In der Kutis sind verhältnismäßig geringe im Abklingen begriffene, entzündliche Erscheinungen zu konstatieren.

Aus den Einreibungsversuchen mit Grünerlack (Nr. 15, 16, 17, 18, 19, 20), mit Säuregrün (Nr. 21, 22), ferner mit einer 10%igen Grünerlack-Lanolinsalbe (Nr. 23) ergibt sich folgendes:

Bei jungen Tieren genügt eine geringe Anzahl von E., um eine Verbreiterung und Proliferation des Rete Malpighii und der Talgdrüsen zu provozieren. Die in manchen Versuchen zu beobachtenden Substanzverluste sind auf eine mechanische Läsion durch die Kristalle oder kristallinischen Beimengungen zu beziehen. Die konkomitierenden entzündlichen Erscheinungen in der Kutis sind je nach der Dauer des Versuches von verschiedener In- und Extensität. Bei kurzer Versuchsdauer — ceteris paribus — sind die akut entzündlichen Erscheinungen ausschließlich in der Kutis lokalisiert, bei längerer in Form einer Exsudatmasse zwischen Rete Malpighii und Stratum corneum, das blasig abgehoben wird. Im letzteren Falle sind dann die entzündlichen Erscheinungen in der Kutis im Abklingen begriffen oder zeigen bereits den Charakter eines jungen Granulationsgewebes. Bei älteren Kaninchen dagegen treten nach wenigen E. mit dem Farbstoff Grünerlack entweder keine Wucherungen des Rete Malpighii, oder erst nach mehreren E. ganz geringgradige auf.

Ein negatives Resultat haben wir mit Säuregrün, dem von Kristallbeimengungen befreiten Farbstoff, erhalten. Allerdings kamen dabei ältere Versuchstiere in Verwendung. Bei jungen Versuchstieren genügt eine geringere Anzahl von



E., um dieselben Erscheinungen hervorzurufen, wie nach mehrfachen E. bei älteren Tieren mit denselben Farbstoffen.

Die mechanische Läsion tritt stets in Form eines seichten Substanzverlustes auf (Versuch 15 und 16), dieser wird durch eine Exsudatmasse ausgefüllt; bleiben noch einige Retezellen an dieser Stelle erhalten, dann können diese unter der Einwirkung des chemischen Reizes proliferieren. Je nach der Dauer des Versuches, sowie nach dem Zeitpunkt der Untersuchung wird das histologische Bild ein verschiedenes sein, mit verschiedenen Farbstoffen zu gleicher Zeit vorgenommen, stets ein gleiches.

Bemerkenswert ist ferner das negative Resultat mit 7 E. einer 10%igen Grünerlack-Lanolinsalbe bei einem 3 Monate alten Kaninchen. Aus diesem Versuche können wir den Schluß ziehen, daß der fettlösliche Farbstoff auf der intakten Haut keine irritierenden Wirkungen zu entfalten vermag. Die Fettlöslichkeit gewisser Anilinfarbstoffe und in weiterer Folge ihre irritative Unwirksamkeit auf die intakte Haut kann auch praktisch zu prophylaktischen Zwecken insoferne verwendet werden, als Arbeiter in Betrieben, in denen Farbstoffe (Anilin- oder Teerfarbstoffe) verarbeitet werden, Gesicht, Arme und Hände (die unbedeckten Körperstellen) zum Schutze ihrer Haut einfetten sollen.

Nach den Resultaten dieser Versuchsreihe ist wohl die Annahme als gerechtfertigt zu betrachten, daß chemisch reizende Stoffe, wie Anilin- und Teerfarbstoffe, imstande sind, eine Verbreiterung und Proliferation des Rete Malpighii, sowie eine Wucherung der Talgdrüsen zu erzeugen.

Außer der Annahme einer ausschließlich chemischen Irritation ist vielleicht auch die Vermutung gerechtfertigt, daß auf der Basis der primär durch die Kristalle mechanisch lädierten Hautpartie, sekundär die Wirkung der chemischen Komponente der Farbstoffe in die Erscheinung tritt, die sich zuerst in Form einer akuten Entzündung, die dann im Verlaufe von 2—3 Wochen abklingt, geltend macht, der dann die proliferativen Veränderungen am Rete sowie an den Anhangsgebilden folgen.

Die chemisch indifferenten, mechanisch wirkenden Kristalle oder kristallinischen Beimengungen der Farbstoffe Tonerdehydrat und Bariumsulfat veranlassen in der Regel nur eine mechanische Läsion des Gewebes, bei der keine Wucherung des Rete zu konstatieren ist. Es unterliegt aber keinem Zweifel, und es ist von allen Autoren anerkannt, daß auch die rein mechanische Komponente als Reiz fürdie Proliferation des Rete Malpighii in Betracht gezogen werden muß.

Wichtig ist auch die Dauer des Versuches und der Zeitpunkt der Untersuchung. Bei frischen Fällen mit exquisit chemischer Reizung finden wir oft keine, oder nur eine geringe Proliferation des Rete Malpighii, dafür in der Kutis starke entzündliche Erscheinungen. Dauern die entzündlichen Erscheinungen längere Zeit, etwa 3—4 Wochen an, so finden wir sowohl in der Kutis, als auch der Epidermis Reste der vorübergegangenen Entzündung.

Hier sei noch erwähnt, daß außer den von mir zu den Einreibungsversuchen verwendeten Farbstoffen es noch eine außerordentlich große Reihe von Agentien gibt, die, in gleicher Versuchsordnung angewendet, ähnliche oder gleiche Resultate geben würden.

Mit wenigen Worten sei noch die Resistenz oder Widerstandsfähigkeit der Haut besprochen. Diese Fähigkeit der Haut läßt sich aus unseren Versuchen recht gut erklären. Es stimmen die klinischen Beobachtungen (Fall 4) mit den Resultaten der experimentellen Untersuchung sehr gut überein. Ein junger Arbeiter, 19 Jahre alt, blond, der $^3/_4$ Jahre mit dem Verreiben von Anilinfarbstoffen beschäftigt war, zeigte nach dieser Zeit die im ersten Teil dieser Arbeit genauer beschriebenen maulbeer- und papillomähnlichen Knötchen. Die in der von mir des öfteren erwähnten Buchdruckerei beschäftigten alten Leute boten keinerlei Erscheinungen, außer chronischem Ekzem, Dermatitis infolge von Terpentin, Fett, Öl etc. dar, die somit nicht auf eine direkte schädigende Einwirkung von Anilinfarbstoffen zu beziehen wären.

Gleiche oder ähnliche Beobachtungen konnten wir bei den Tierversuchen machen.

Hier sei nur festgestellt, daß bei den früheren Versuchen (Versuch 9 : 6 E. mit Brillantrot, Versuch 11 : 7 E. mit Gelblicht, Versuch 12 : 4 E. mit Gelblicht) junge Tiere verwendet wurden, während wir beim Versuch 19 ein älteres Kaninchen mit Grünerlack in 13 E. behandelten. Die Verbreiterung und Proliferation des Rete Malpighii in den Versuchen 9, 11 und 12 war eine so bedeutend stärkere als beim Versuch 19, daß die Annahme einer verschiedenen Resistenz der Haut nicht von der Hand zu weisen ist.

Junge, insbesonders albinotische Tiere bieten schon nach wenigen E. eine recht starke Proliferation des Rete Malpighii und der Talgdrüsen dar, während ältere Tiere nach wiederholten Einreibungen mit Anilinfarbstoffen keine oder nur sehr geringere Wucherungen des Rete Malpighii und der Talgdrüsen zeigen.

Vielleicht ist es ein bloßer Zufall, daß der junge Arbeiter ein blondes Individuum ist; diejenigen Versuchstiere, bei denen das Rete am stärksten wucherte, waren jedoch albinotisch oder nur wenig pigmentiert. Nur die Tatsache als solche möchte ich festhalten, ohne daraus irgendwelche Schlußfolgerungen zu ziehen.

Zusammenfassung.

Die Anilinfarbstoffe Scharlachrot, Brillantrot, Krapplack, Gelblicht, Grünerlack wurden in der ersten Versuchsreihe in Form von Einreibungen mit mannigfaltigen Variationen in Anzahl und Zeitintervall auf die innere Ohrfläche von Kaninchen appliziert. Die histologische Untersuchung solcher durch Einreibungen von Anilinfarbstoffen veränderter Hautstellen ergab in einer großen Anzahl Versuche im wesentlichen stets das gleiche Resultat: das in einer Verbreiterung und Proliferation des Rete Malpighii, sowie in einer Wucherung der Talgdrüsen bestand, häufig verruköse oder epitheliomähnliche Bilder darbot.

Kontrolluntersuchungen mit Bleiweiß, Miloriblau (Berlinerblau), Zinnober, Sienna sind negativ ausgefallen.

II. Injektionsversuche.

Im folgenden habe ich die bekannten Versuche B. Fischers mit subkutaner Injektion von Scharlachöl in das Kaninchenohr zur Erzeugung von Epithelwucherungen wiederholt. Daran anschließend wurden auch die zu den Einreibungsversuchen verwendeten Anilinfarbstoffe zu gleichen Injektionsversuchen benützt, um ihre Wirkung auf das Epithel zu studieren und die Resultate dieser den Epithelwucherungen des Scharlachöls gegenüberzustellen.

Zunächst möchte ich, bevor ich die Resultate meiner eigenen Untersuchungen mitteile, in Kürze die in der Literarur bereits bekannten Angaben mitteilen. Von einer ausführlichen Wiedergabe kann ich um so eher Abstand nehmen, als Herxheimer und Reinke (konf. Lubarsch-Ostertag, Bd. XIII, II, 1909, p. 393) diese Frage in eingehender und ausgezeichneter Weise behandelt haben.

Bernhard Fischer ging von dem Gedanken Ribberts aus, daß eine subepitheliale, entzündliche Infiltration bzw. zellige Wucherung des Bindegewebes in der Krebsgenese, speziell der Hautkrebse, eine bedeutsame Rolle spiele, und versuchte durch Einbringen verschiedener, möglichst wenig reizender Fremdkörper unter die Haut des Kaninchenohres eine chronische Entzündung im Bindegewebe hervorzurufen und dann deren Einfluß auf das deckende Epithel zu studieren. Die Fremdkörper, die in Organstückchen bestanden, riefen zwar den gewünschten entzündlichen Prozeß im Bindegewebe hervor, das Deckepithel verhielt sich aber, abgesehen von einer mäßigen Verdickung, reaktionslos. Weitere Versuche Fischers, mit Injektion von Agar unter die Haut des Kaninchenohres Epithelwucherungen zu erzielen, waren in einem Falle von dem Erfolge begleitet, daß ausgedehnte Wucherungen des Deckepithels in, sowie um die Agarmassen stattfanden. Fischer glaubt nun, diese Epithelwucherungen dahin erklären zu können, daß beim Einstich etwas Epithel in die Tiefe verlagert wurde und sich so zu eigenartig modifizierten Epithelzysten umbildete.

Die Injektion von Öl hatte den Erfolg, daß das Epithel mit Verdickung und beträchtlichem Aussprossen der Epithelzapfen reagierte, auch konnte er keine epitheliale Wucherung erzeugen, die einigermaßen Ähnlichkeit mit dem exzessiven Wachstum krebsig entarteter Epithelien hatte.



Durch die Anwendung von Scharlachrot und Sudan III, Fettfarbstoffe (Azofarbstoffe) von analoger chemischer Konstitution, in Öl gelöst, gelang es Fischer, Epithelwucherungen zu erzeugen. Fischer bezeichnet als wichtigstes, unmittelbares Ergebnis seiner Untersuchungen, daß zum ersten Male der Beweis erbracht sei, daß es Stoffe gebe, die eine spezifische, starke chemotaktische Wirkung auf eine bestimmte Zellart auf das Epithel ausübten und dieses Epithel dadurch zu raschem, „atypischem“ Wachstum veraulaßten. Fischer folgert nun weiter, daß solche Stoffe, sogenannte „Attraxine“, vielleicht auch bei der Entstehung der Geschwülste eine Rolle spielen und weist so auf eine ganz neue und eigenartige Auffassung des Entstehens und Wachstums der Geschwülste hin. Weder an der Brustdrüse noch am Magen- oder Darmepithel hat dieser Autor irgendwelche Epithelwucherungen hervorrufen können.

Fischers Versuche wurden von mehreren Seiten nachgeprüft und seine Angaben u. a. von Ritter, Geipel, Seckel bestätigt.

Jores anerkennt die Wirkung des Scharlachöls auf das Epithel nach Art der Chemotaxis nicht. Er fand, daß die Wucherungen sich aus 2 Komponenten zusammensetzen, aus einer Wirkung auf die oberen Teile der Haarbälge und aus einer Wucherung des Epithels in direkter Berührung mit Öltropfen. Jores fand ferner, daß auch andere Zellen des Kaninchens reagieren; seitens der Endothelien der Lymphgefäße der Haut kommt es zu epithelähnlichen Säumen um die Öltropfen und zur Riesenzellenbildung.

Nach den Untersuchungen Stahrs, der die Versuche Fischers nachprüfte, konnte auch bei anderen Tieren als bei Kaninchen ein positives Resultat erzielt werden. Stahr nimmt für die Proliferation des Plattenepithels nicht nur einen „Reiz“, sondern einen Komplex von Ursachen an, unter denen die anatomische Beschaffenheit der Gegend eine große Rolle spielt.

Wyss glaubt nach seinen Untersuchungen, die Ursache für die schrankenlose Teilung der Epithelzellen, d. h. für die Entstehung kleiner Hautkarzinome, eine vollständig mangelnde Ernährung einer Epithelzellengruppe mit Blut finden zukönnen. Er erklärt nun die Epithelwucherungen Fischers so, daß durch die pralle Injektion der Ausschluß des Epithels von der Blutzirkulation und damit der Ernährung experimentell erzeugt und die Proliferatiou des Epithels hervorgerufen werde. Danach müßten, wie Stoeber und Wacker bemerken, aber auch Injektionen von Öl allein, die doch gewiß auch dieselben Ernährungsstörungen setzen müssen wie z. B. das Scharlachöl, ebensolche Wucherungen erzeugen. In früheren Versuchen konnte Stoeber, wie auch andere Autoren, niemals die ausgedehnten Wucherungen des Epithels durch Injektion von Öl allein erreichen; daher dürfte diese Erklärung der Epithelwucherungen nach der Auffassung von Stoeber und Wacker wohl kaum zu recht bestehen. Auch allzu pralle Injektionen in das subepitheliale Bindegewebe des Kaninchenohrs erzeugen eben wegen der zu starken



Schädigung der Ernährung Nekrose der darüberliegenden Epithelschicht (Stoeber und Wacker).

Stoeber konnte schon in einer früheren Arbeit mitteilen, daß auch die basischen Komponenten von Scharlachrot und Sudan III das Amidoazotoluol und Amidoazobenzol, ferner das Paratoluidin und die Amidoverbindung des Naphthalins, das Naphthylamin, in öliger Lösung ausgedehnte Wucherungen des Plattenepithels am Kaninchenohr hervorrufen, wobei die ausgiebige Beteiligung der Keimschicht der Haarbälge betont wurde. Gleichzeitig konnte die Vermutung Fischers bestätigt werden, daß den von ihm benützten Fettfarbstoffen chemisch verwandte Stoffe in der Ätiologie mancher Geschwülste eine Rolle spielen, indem in Sudan III und Scharlachrot Basen vorhanden sind, bei deren technischer Verwendung Störungen der Blase bei Arbeitern in Form von Geschwülsten beobachtet werden. Für eine chemische Wirkung schienen Stoeber die selbständigen Sprossenbildungen der verdickten Haarbälge und deren unverkennbares Hinstreben zu in der Nähe gelegenen Öltröpfchen zu sprechen. Nach diesem Autor steht es fest, daß die von Fischer benützten Fettfarbstoffe, sowie die von ihm verwendeten Komponenten derselben und chemisch nahe verwandte Stoffe einen entschiedenen Wachstumsreiz auf das Plattenepithel auszuüben imstande sind.

In einer im Jahre 1909 erschienenen Inaugural-Dissertation von A. W. Meyer über „experimentelle Epithelwucherungen" wird die Tatsache konstatiert, daß die anscheinende Spezifität der Wucherungserregung des Scharlachöls und verwandter Stoffe nicht besteht, sondern daß eine Reihe anderer Substanzen, z. B. Ölsäure, Ruß, Paraffin usw. in gleicher Weise wirkt, wichtiger noch, daß unter ganz bestimmten Bedingungen (chronische Entzündung mit Zirkulationstörung) diese Wirkung zunimmt, ja sich auf Substanzen ausdehnt, die vorher diese Wirkung nicht hatten.[1]) Meyer zieht nun aus seinen Experimenten folgende Schlüsse: „Für das Zustandekommen der Epithelwucherungen an der Kaninchenhaut scheint eine chronische Entzündung bei lokaler Zirkulationsstörung die Ursache zu sein." Meyer glaubt nun sagen zu können: „Keine Epithelwucherung ohne chronische milde Entzündung mit Bindegewebswucherung, aber auch keine Epithelwucherung bei chronischem Reiz ohne Zirkulationsstörung."

Nach den Ausführungen von Stoeber und Wacker (1910) hat Meyer wohl nachgewiesen, daß auch andere Stoffe und bestimmte Maßnahmen am Kaninchenohr (Zirkulationsstörungen und Entzündung) Epithelwucherungen hervorrufen können, nicht aber daß ein entschiedener

---

[1]) Die zufällige Untersuchung Meyers eines durch Milben verursachten seborrhoischen Ekzems am Kaninchenohr ergab ganz erhebliche epitheliale Verdickungen und Wucherungen, die, wenn sie nicht senkrecht zur Oberfläche im Schnitt getroffen werden, schon ein völlig karzinomähnliches Bild vortäuschen können.

Wachstumsreiz auf das Plattenepithel durch Fischers Farbstoffe sowie andere chemisch verwandte Stoffe nicht ausgeübt wird. Meyer gibt ja selbst zu, daß z. B. nach Injektionen von Öl oder Paraffin oder Gummi arabicum, die doch gewiß dieselben Veränderungen im Sinne einer Entzündung und Zirkulationsstörung setzen, keine Wucherungen auftraten, während das Scharlachöl oder Gummi arabicum mit Scharlachrot die stärksten Wucherungen erzeugten. Damit allein ist, wie Stoeber und Wacker ausführen, bewiesen, daß den Farbstoffen doch ein wucherungserregender Einfluß auf das Plattenepithel innewohnen muß, wenn wir uns auch darüber klar sein müssen, daß die entzündlichen Veränderungen im Bindegewebe durch Auflockerung des Gewebes das Tiefenwachstum des Epithels auch bei Injektionen von Farbstoffen begünstigen mögen. Stoeber und Wacker weisen im Gegensatz zu Meyer auf das Auftreten von reichlichen Epithelwucherungen auch auf der Außenseite des Kaninchenohres hin.

Weitere Versuche Stoebers bestätigen, daß das Amidoazotoluol die wirksame Komponente des Scharlachrots, die spezifische Scharlachwirkung in bedeutend verstärktem Maße liefert. Weitere Überlegungen veranlaßten Stoeber und Wacker, mit solchen Substanzen am Kaninchenohr Injektionen vorzunehmen, die im tierischen Organismus unter physiologischen oder pathologischen Verhältnissen eine Rolle spielen. Zu diesem Behufe wurden insbesondere Eiweißspalt- und Eiweißfäulnisprodukte zur Untersuchung herangezogen, darunter solche, welche speziell bei menschlichen Geschwülsten vorgefunden werden. Nach diesen Autoren haben nur organische Substanzen basischen Charakters die gesuchte Eigenschaft, und zwar nur solche, welche fettlöslich sind. Die genannten Autoren erzielten ein positives Resultat: mit Pyridin in 2% und 5% Lösung, in Olivenöl, Indol in 5% Lösung in Kaninchenfett und Skatol in 5% Lösung in Kaninchenfett.

Die schönsten Wucherungen wurden mit Indol erzielt, wenn mit etwas Skatol nachgespritzt wurde. Die epithelialen Neubildungen mit Pyridin waren weniger charakteristisch als jene mit Indol und Skatol Die Bilder, welche Stoeber und Wacker mit Indol und Skatol erzielten, sollen dem Plattenepithelzellenkrebs ähnlich sehen. Stoeber und Wacker suchen die erzielten Versuchsresultate auf die pathologischen Wachstumsprozesse zu beziehen. Die Ursache, welche das Zellsystem aus dem Gleichgewicht bringt, könnte darin zu suchen sein, daß im Überschuß vorhandene, geeignete Eiweißfäulnisprodukte von der wachsenden Zelle verankert werden. Eine solche Zelle mit unechten Eiweißbausteinen könnte die Eigenschaft der Auswahl der Wuchsstoffe, sei es aus dem Transporteiweiß oder aus dem Mutterboden, verloren haben.

Weitere Versuche beim Menschen hat Stoeber ausgeführt, die insoferne bemerkenswert sind, als sie der Erzeugung von Epithel-



wucherungen durch Injektion von Scharlachrot- und Amidoazotoluol in das subkutane Gewebe dienen.

Die von Fischer angenommene spezifische chemotaktische Wirkung auf das Plattenepithel des Kaninchens kann als sicher erweitert betrachtet werden, nachdem von Jores an der Rückenhaut des Hundes, sowie von Stahr an der Bauchhaut weißer Mäuse mittelst Scharlachölinjektionen Epithelwucherungen erzeugt wurden.

Am Fußrücken eines Patienten injizierte Stoeber Scharlachrot, Amidoazotoluol und α-Naphthylamin in öliger Lösung. Die erzielten Epithelwucherungen stehen an Ausdehnung bedeutend hinter den in gleicher Zeit am Kaninchenohr erhaltenen zurück. Stoeber konnte in Übereinstimmung mit Jores als Hauptproduzenten der Epithelwucherungen am Kaninchenohr die dort reichlich vorhandenen Haare, d. h. deren Keimschichten ansprechen. Es finden sich nach Injektionsversuchen am Kaninchenohre außerordentliche Verdickungen der Haarbälge, deren Keimschicht breite Ringe und mehr flächenhafte Epithelkomplexe um die Haarschäfte bildet. Die innersten, dem Haarschafte zu gelegenen Zellen sind zu Hornlamellen umgewandelt. Die Talgdrüsen, die anfänglich noch gut zu erkennen sind, gehen allmählich ebenfalls in der Epithelwucherung auf, indem zuerst die Ausführungsgänge durch Wucherung des dieselben auskleidenden Epithels zu verdickten, plumpen Epithelzapfen werden, an deren Ende noch gut erhaltene, körnige Zellen des Drüsenkörpers sitzen. Letztere schwinden, wie Stoeber ausführt, auch und gehen in der allgemeinen Wucherung auf, darauf bildet sich in den zentralen Partien Verhornung der Zellen aus, und zuletzt kann eine mit Hornmassen erfüllte Zyste resultieren.

Der Ausführungsgang der Schweißdrüsen ist zu einem dicken Epithelzapfen umgewandelt. Außerdem finden sich neben und zwischen den zu einem Knäuel zusammengeballten Enden der Schweißdrüsen teils kleine, teils größere, rundliche Epithelkomplexe, die nach Stoeber aus umgewandelten Schweißdrüsenkanälchen hervorgegangen sein sollen. Diese gleichen genau den Kankroidperlen, indem um eine zentrale Hornmasse zwiebelschalenartig geschichtete Plattenepithelzellen liegen. Es handelt sich bei den beschriebenen Veränderungen an den Schweißdrüsen wohl um denselben Vorgang, den B. Fischer nach Injektionen von Scharlachäther in die Brustdrüsen von Kaninchen beobachtete. Nach Stoebers Ansicht muß man für die beschriebene Veränderung der Schweißdrüsen eine direkte Umwandlung des gewucherten, die Drüsenstücke und Ausführungsgänge auskleidenden Epithels zu Plattenepithel annehmen, wobei das neugebildete Epithel eine starke Neigung zur Verhornung zeigt. Ob nun die Umwandlung des Epithels der primäre, die Wucherung der sekundäre Vorgang ist, möchte Stoeber nicht entscheiden.

Durch Stoebers Untersuchungen ist festgestellt, daß durch subkutane Injektion von Scharlachrot und Amidoazotoluol in öliger Lösung beim Menschen dieselben Epithelwucherungen entstehen wie am Kaninchenohr. Daß dieselben



nicht so ausgedehnte Dimensionen annehmen, hat Stoeber mit der anatomischen Beschaffenheit der Gegend, sowie durch das Fehlen von Talgdrüsen und spärlichem Vorhandensein von Haaren erklärt. Bemerkenswert ist die Beteiligung der Schweißdrüsen an den Wucherungen, sowie deren Umwandlung zu Plattenepithelkomplexen.

Über Scharlachölversuche beim Affen berichtet K. Wessely (1910) und beschreibt an der Hand von mikroskopischen Präparaten, daß an den verschiedensten Stellen der Haut eines Affen ausgeführte intrakutane Injektionen von Scharlachöl keine Epithelwucherungen, sondern nur Bindegewebsproliferationen im Korium mit Bildung reichlicher epitheloider Zellen zur Folge hatten. Kann es sich hiebei möglichenfalls auch um individuelle Dispositionen handeln, so liegt doch im Zusammenhalt mit den schon nahezu negativen Resultaten an Katzen und Hunden der Gedanke nahe, daß die Scharlachwirkung im wesentlichen auf das Kaninchen beschränkt ist.

Über die Wirkung des Scharlachrotöls auf die menschliche Epidermis (Selbstversuch) berichtet K. Wessely 1910. Er nahm einen Versuch an sich selbst vor, und zwar injizierte er zweimal in Abständen von 8 Tagen an der gleichen Stelle eine kleine Menge gesättigten Scharlachrotöls intrakutan in die Haut des linken Oberarms. Öl und Farbstoff waren vor ihrer Vermischung in trockener Hitze sterilisiert worden. 14 Tage nach der ersten Injektion wurde das etwa markstückgroße Hautstück bis ins Fettgewebe hinein exzidiert.

Es war bis zu dieser Zeit keine makroskopische Geschwulstbildung entstanden, wie wir sie beim Kaninchen zu sehen gewohnt sind, sondern die Haut erschien über der Injektionsstelle lediglich etwas verdickt, ihre Oberfläche kaum merklich uneben. Das Scharlachöl schimmerte rot durch sie hindurch.

Die mikroskopische Untersuchung ergab nun in erster Linie eine Verbreiterung der Epidermis über der ganzen injizierten Stelle, und zwar hauptsächlich des Stratum Malpighii, bis auf etwa das Doppelte der normalen Dicke; desgleichen eine Verbreiterung des Epithels der Ausführungsgänge der Schweiß- und Talgdrüsen und vor allem der Haarwurzelscheiden. Diese zeigten sich auch nach der Tiefe verlängert, verbreitert und an ihrem unteren Ende in oft bedeutende Verzweigungen ausladend, die, wenn im Schnitte tangential getroffen, das Bild großer isolierter Epithelzapfen gaben. Besonders bemerkenswert ist, daß dabei das geschichtete Pflasterepithel die Innenräume der Talgdrüsen vielfach in sich aufgenommen hatte. Hier liegen also nach Wesselys Ansicht diejenigen Punkte vor, von wo man von einer „atypischen“ Wucherung des Epithels sprechen kann, während es im übrigen nur hypertrophisch, d. h. nur dem Umfange, aber nicht der Abgrenzung nach, über die normalen Konturen hinausgegangen zu sein scheint. Jedenfalls konnte Wessely eine Verzweigung in die Tiefe, außerhalb der präformierten Einsenkungen an den Haaren

und Drüsenausführungsgängen bisher nirgends nachweisen, obwohl, wie Untersuchung ungefärbter Gefrierschnitte ergab, die roten Öltropfen überall die Kutis bis direkt an die Epidermis durchsetzten. Die Bindegewebsproliferation war verhältnismäßig nicht mächtig, desgleichen nicht die Bildung epitheloider Zellen.

Es zeigt dieser Versuch, daß auch beim Menschen eine zweifellose Wirkung der Scharlachölinjektionen auf das Epithel besteht, wenn sie auch nicht unwesentlich hinter dem zurückbleibt, was wir am Kaninchen, speziell am Kaninchenohr zu sehen gewohnt sind.

Weitere Beiträge zur Frage der experimentellen Erzeugung von Epithelwucherungen brachten Rutschinski und Benthin.

Rutschinski (zit. nach Greischer) sucht den Beweis zu erbringen, daß dem spezifisch chemischen Reiz des Sudan III, Scharlach R und seinen Bestandteilen in der Erzeugung von Epithelwucherungen die Hauptrolle zukommt, die verschiedenen anderen mit der Injektion zusammenhängenden Reize nur eine Nebenrolle spielen. Dieser Autor konnte bei Injektion des α-Naphthylamin in wässeriger Lösung, bei welcher die stärkere mechanische Schädigung der Gewebe durch Öl ausgeschlossen war, die gleichen Proliferationserscheinungen beobachten, wie bei Injektionen desselben Stoffes in öliger Lösung. Weiter konnte er zeigen, daß eine Injektion von α-Naphthylamin in Verbindung mit Stoffen, welche an sich das Epithel nicht zum Wachstum anregen, z. B. Krotonöl, keine stärkeren Wucherungen auslöste, ferner daß eine Verstärkung des mechanischen Reizes durch Zusatzes einer Aufschwemmung von Kieselguhr-Infusorienerde (Podwyssozki) zu den Injektionen das Proliferationsvermögen des Epithels nicht steigerte, sondern hauptsächlich nur entzündliche Erscheinungen veranlaßte.

Rutschinski bestätigte, daß der spezifisch-chemische Reiz allein eine Epithelwucherung erzeugte, der mechanische Reiz aber allein (Injektion am Kaninchenohr der Aufschwemmung von Kieselguhr und Infusorienerde) hauptsächlich entzündliche Erscheinungen und unbedeutende Epithelproliferation hervorrief. Besonders zu erwähnen ist folgendes Experiment des Autors: Rutschinski erzeugte nämlich durch einen Hammerschlag am Kaninchenohr im subkutanen Bindegewebe einen Bluterguß und injizierte gleich darauf Sudan III ins Ohr. Bei diesen Versuchen konnte er von 8 Versuchstieren nur bei 2 einen Unterschied in der epithelialen Wucherung im Vergleich mit dem Kontrolltiere konstatieren, und zwar war in diesen zwei Fällen die Epithelwucherung hochgradig, wie er sie in allen seinen anderen Versuchen nie beobachtet hatte.

Benthin untersuchte im Jahre 1911 im Institute von v. Hansemann folgende Stoffe auf ihr spezifisches Vermögen, das Epithel zur Wucherung anzuregen, nämlich: Olivenöl, Agar, Agar mit kohlensaurem Kalk und phosphorsaurem Kalk, Paraffinöl, Sudan III, Scharlach R.



Indophenol, Amidoazotoluol, Amidoazobenzol, Paratoluidin (Bestandteile des Scharlach R), α-Naphthylamin, Indol, Skatol, Paraffinöl mit Ruß, Gummi arabicum allein und mit Sudan III, Ölsäure und Glyzerin. Negativ waren die Versuche dieses Autors mit Agar, Olivenöl und Gummi arabicum. Die schönsten Epithelwucherungen gaben Scharlach R. Auch mit Paraffin und Ruß (Meyer) erhielt Benthin Wucherungen, jedoch nicht so ausgedehnt, wie es Meyer angibt. Benthin erhielt nur Epithelzysten, deren epitheliale Auskleidung keine weitere Abzweigung erkennen ließ. Er nimmt an, daß man zur Erklärung der Wucherungen genötigt ist, einen Komplex von Ursachen anzunehmen. Es wirken nebeneinander Entzündung, Gewebsspannung, damit vielleicht auch eine gewisse Zirkulationsstörung, in der Hauptsache aber das Vorhandensein gewisser chemischer Stoffe.

Greischers Versuche wurden zu dem Zwecke unternommen, den Einfluß der Zirkulationsstörung, die nach Meyer im Verein mit Entzündung der wesentliche Faktor in der Erzeugung der Epithelwucherung sein soll, durch besondere Versuchsanordnung zu klären. Die von Greischer verwendeten Substanzen waren folgende: Olivenöl, Paraffinöl ohne Zusatz, 5%ige Ölsäure in Olivenöl (Meyer) und Eiweißfäulnisprodukt, Indol (Stoeber und Wacker), gelöst in Kaninchenfett. Von diesen Substanzen injizierte Greischer sofort nach den Unterbindungen der linken Karotis in die Haut des linken Ohres, sowie in die des rechten Ohres die gleichen Mengen unter demselben Druck. Am 2. Tage nach der Operation erfolgte eine Nachspritzung.

Nach Greischer sind die linksseitigen Nekrosen dadurch zu erklären, daß an dem Ohr der linken Seite Zirkulationsstörungen infolge der Karotisunterbindung bereits vor der Injektion bestanden; das in seiner Zirkulation gestörte Gewebe vermochte die mit der Injektion verbundene zweite Schädigung der Ernährung nicht auszuhalten und verfiel der Nekrose, während das Gewebe der rechten Seite die mit der Injektion verbundene Schädigung seiner Zirkulation überstand. Daß die Zirkulationsstörung im Sinne der Anämie allein nicht imstande ist, Epithelwucherung auszulösen, dürfte eben aus dem Verhalten der Ohren bei Olivenölinjektionen hervorgehen; wäre diese Zirkulationsstörung der wirklich auslösende Faktor, so hätten an diesem Ohr Epithelwucherungen auftreten müssen. Bei Olivenölinjektion blieb jedoch stets eine Proliferation des Epithels aus. Daß diese Zirkulationsstörung nicht an der Epithelwucherung schuld trägt, wird besonders dadurch bestätigt, daß die Epithelwucherungen nie an der anämischen Seite stärker als an der normalen ausfielen. Beide Ohren verhielten sich bei allen Versuchen Greischers gleich; weder waren am Ohr der unterbundenen, auf die Injektion reagierenden Tiere die Epithelwucherungen stärker, noch fanden sich solche Epithelwucherungen links, wenn rechts keine Poliferationen erfolgt waren. Im Gegensatz zu Tabaksteer und Rohparaffinöl ist es bei Verwendung von Indol nach

den Erfahrungen dieses Autors notwendig, einmal nachzuspritzen, wenn Wucherungen zustande kommen sollen.

Auf Grund seiner Untersuchungsresultate glaubt Greischer folgendes sagen zu können: Bei den Epithelwucherungen, welche infolge von Injektionen bestimmter Stoffe am Kaninchenohr auftreten, kommt den injizierten Stoffen die ausschlaggebende Rolle zu; ihre Wirkungsweise ist gebunden an einen längeren Kontakt mit den Epithelien. Bei Änderungen der Zirkulation, welche die Dauer des Kontaktes verkürzen, also bei arterieller Hyperämie, wie in Greischers Experimenten mit Sympathikusdurchschneidung, treten die epithelialen Wucherungen deshalb in geringer Ausdehnung auf, weil durch die flotte Zirkulation die injizierten Substanzen schneller vom Injektionsort fortgeführt werden. Bei Änderungen der Zirkulation, welche die Blutströmung verlangsamen, also bei venöser Hyperämie, in diesen Versuchen durch Unterbindung der Venen erreicht, ist das Umgekehrte der Fall. Die injizierten Substanzen blieben länger an der Injektionsstelle liegen, die Dauer des Kontaktes mit dem Epithel ist somit verlängert; auf diese Weise sind die auftretenden Epithelproliferationen massiger, intensiver und ausgedehnter. Nach Greischer spielen Zirkulationsänderungen nur insofern bei der Epithelwucherung mit eine Rolle, als sie eine längere oder kürzere Einwirkungsdauer der injizierten Substanzen auf das Epithel des Injektionsortes ermöglichen. Wie wir uns — meint Greischer — die Art der Einwirkung der injizierten Substanzen auf das Epithel denken können, scheidet da vorläufig aus der Betrachtung vollständig aus. Diese Frage zu ventilieren, lag auch nicht in der Absicht dieses Autors. Daß spezifische Reize von den einzelnen Stoffen ausgehen, geht ja aus den erhaltenen Resultaten und aus dem Unterschiede der einzelnen zur Injektion verwandten Substanzen, z. B. Olivenöl, Tabaksteer usw. hervor. Dieser Autor wollte eben den Einfluß der Zirkulationsstörungen auf das Entstehen der Epithelwucherungen feststellen.

Bei Versuchen über die experimentelle Erzeugung teratoider Tumoren bei der weißen Ratte wurde von Askanazy eine Behandlung des Embryonalbreis mit Scharlachrot mit negativen Ergebnissen vorgenommen. Er konnte, wie schon früher Petrow (l. cfr. Herxheimer und Reinke), auf verimpftes Embryonalgewebe der Ratte durch Scharlachöl nicht nur keine Steigerung, sondern eher eine Schädigung der Zellproliferation beobachten.

Werner R. berichtet über Versuche über den Einfluß des Scharlachrots auf Mäusetumoren. Die Auslösung der Wucherung durch Scharlachöl erfolgt nicht durch chemotaktische Beeinflußung der Zellen, sondern durch eine Reizung derselben, wie der Effekt der intratumoralen Injektion beweist.

Freund Paula versuchte im Anschluß an die Stoeber-Wackerschen Feststellungen, von einer besonders starken wachstumsanregenden



Eigenschaft des Indols Gebrauch zu machen und leitete eine Vorbehandlung des Embryonalbreis mit einer Lösung von Indol, ferner mit Mischungen von Indol und Äther ein, in der Annahme, die wachstumbefördernde Wirkung beider Substanzen könne sich summieren; doch war diese Vorbehandlung des Embryonalbreis, sowie wiederholte Einspritzungen der Flüssigkeiten in die Tumoren für die Größenentwicklung derselben anscheinend ohne Bedeutung.

Bemerkenswerte Versuche liegen ferner von Wacker und Schmincke vor. Ihre experimentellen Untersuchungen bilden Beiträge zur kausalen Genese von Epithelwucherungen. Beide Autoren haben sich zwei Fragen allgemeinen Interesses zur Beantwortung vorgelegt: 1. Gibt es besondere Stoffe, welche das Epithel überhaupt und unter allen Umständen zu einem Wachstum anregen? 2. Haben die experimentell erzeugten Epithelwucherungen mit denen des Karzinoms irgendwelche Wesensgemeinschaft, führt daher ihre Erforschung zu einer Erweiterung unserer Kenntnisse über das Wesen des Karzinoms?

Die von den verschiedenen Autoren mit positivem Resultat zur Injektion benützten Stoffe sind ihrer Natur nach ganz verschieden, zeigen jedoch eine gemeinsame physikalische Eigenschaft, die Lipoidlöslichkeit. Die Lipoidlöslichkeit ist gleichbedeutend der Lösungsfähigkeit in Öl oder Fett. Diese Lipoidlöslichkeit ist als physikalischer Vorgang wohl zu unterscheiden von dem chemischen Prozeß der Lipolyse oder besser Lipoidolyse (Fettspaltung — Verseifung). (Wacker-Schmincke.) Nach Untersuchungen dieser beiden Autoren ist die Lipoidlöslichkeit der Substanzen für die wucherungsanregende Wirkung auf das Epithel von ausschlaggebender Bedeutung. Sie benutzten zu ihren Versuchen als Injektionsort gleichfalls das Kaninchenohr. Einspritzungen in die Ohren, sowie in die Subkutis der Rückenhaut eines jungen Schweines ergaben ein negatives Resultat. Die genannten Autoren stimmen mit Stahr ganz überein, wenn er die anatomische Beschaffenheit des Injektionsortes teilweise wenigstens für das Gelingen der Versuche verantwortlich macht. Beim Kaninchenohr sichert die Verbindung des Epithels durch das Bindegewebe mit dem Knorpel, die nur eine geringe Verschiebbarkeit der Teile gegeneinander zuläßt, und die pralle Füllung der straffen subepithelialen Bindegewebsschicht eine langsam erfolgende Resorption der injizierten Substanzen. Wacker und Schmincke haben 49 verschiedene Substanzen (Fette, Öle, Paraffine usw.) zu ihren Versuchen benützt und sind in bezug auf die positiven und negativen Resultate zu dem Ergebnis gekommen, daß Substanzen sauren, basischen und neutralen Charakters bei den Injektionen Wucherungen verursachen.

Die Injektion der Stoffe erfolgte bei einer Temperatur von etwa 37° C. Die Fette wurden vorher durch Erhitzen auf 100° sterilisiert. Die Exzision erfolgte nach ca. 10—20 Tagen. Maßgebend für den Exzisionstermin war das Abgeklungensein entzündlicher Erscheinungen.



Die mit positivem Erfolg verwandten Substanzen zeigen nach Wacker und Schmincke wiederum die gemeinsame Eigenschaft der Lipoidlöslichkeit. Es scheinen alle solche Stoffe das Epithel zum Wachstum anzuregen, welche die lipoide Hülle der Epithelien physikalisch verändern. Eine Ausnahme von dieser Theorie machen nur einige lipoidlösliche Körper, welche nach den Versuchen dieser und anderer Autoren zu keiner Epithelproliferation Veranlassung gaben. Wie aus der Versuchstabelle dieser Autoren hervorgeht, sind dies die flüssigen Öle neutralen Charakters, Olivenöl, Rizinusöl, Leinöl und Paraffinöl. Daß es mit Olivenöl und ähnlichen Ölen nicht gelingt, Epithelwucherungen hervorzurufen, hat nach Wacker und Schmincke seinen Grund darin, daß diese Öle wegen ihres flüssigen Aggregatzustandes und ihrer geringen Viskosität leicht von der Injektionsstelle weggeführt werden. Injektionen von frischem Kaninchenfett ergaben ein negatives Resultat, bei altem Kaninchenfett war eine lebhafte und ausgedehnte Epithelproliferation zu beobachten. Als Ursache der verschiedenen Resultate bei frischem und altem Fett sprechen sie den „Ranziditätsgrad" an. Bekanntlich erleiden die Fette bei längerer Berührung mit der Luft Veränderungen. Die Summe derselben faßt man unter dem Ausdruck „Ranzigwerden" zusammen. Neben den ausschlaggebenden Veränderungen im Geschmack ist auch eine Erscheinung des „Ranzigwerdens" die Zunahme des Säuregehaltes. Fette von hohem Säuregehalt wirkten also bei diesen Versuchen epithelwucherungsanregend, von niedrigem nicht.

Bei der Einwirkung der Fette auf das Epithelwachstum müssen zwei Faktoren berücksichtigt werden. Einesteils kommt es darauf an, daß das Fett längere Zeit am injizierten Ort liegen bleibt — diese Eigenschaft ist allen Fetten mit höherem Schmelzpunkt gemeinsam —, ferner daß das Fett einen gewissen Säuregrad besitzt. Äther und andere Narkotika wurden mit Bezug auf die Reinkeschen Experimente, nach welchen dem Äther und verwandten Substanzen eine wachstumserregende Wirkung zugesprochen wird, zu Versuchen verwandt. Mit Äther in Olivenöllösung gelang es Wacker und Schmincke nicht, Epithelwucherungen hervorzurufen.

Will man eine Substanz nach Wacker und Schmincke auf ihre proliferationsanregende Wirkung prüfen, so muß man dieselbe in Olivenöl einspritzen. Im Verlaufe der Besprechung meiner eigenen Versuche komme ich auf diesen Punkt noch besonders zurück.

Von den injizierten Stoffen basischen Charakters ergaben Harnstoff und Guanin als lipoidunlösliche Körper negative, Indol-Skatol (lipoidlösliche Stoffe) positive Resultate. Die von Wacker in Gemeinschaft mit Stoeber mit Indol und Skatol in Kaninchenfett früher erhaltenen ausgiebigen Wucherungen sind nach den jetzigen Erfahrungen von Wacker und Schmincke als additionelle Wirkungen des Indols-Skatols und Kaninchenfetts

aufzufassen. Eiweißspaltprodukte amphoterer Reaktion, wie Aminosäuren, gaben negative Resultate. Von den zur Verwendung gekommenen Säuren erhielten die genannten Autoren mit Kohlensäure und Milchsäure keine Wucherung. Harnsäure in öliger Suspension ergab negative Resultate. Mit Tabaksteer und Rohparaffinöl erhält man nach ihren Erfahrungen besonders schöne und ausgedehnte Wucherungen. Besonders auffallend ist nach Wacker und Schmincke die massige epitheliale Proliferation, der Reichtum an Mitosen, die vielfache, bis in die Knorpelnähe reichende, feinwurzlige Verzweigung der gewucherten Epithelzapfen.

Die epithelanregenden Substanzen wirken nach diesen Versuchen in fettiger oder öliger Lösung weitaus besser als in wässeriger. Durch Lösung fremder Stoffe in dem Fett kann somit eine additionelle Wirkung zustande kommen.

Bei den durch Injektionen von verschiedenen Substanzen am Kaninchenohr zustande kommenden Epithelproliferationen sind zwei Formen zu unterscheiden: die eine, welche zustande kommt, ohne daß Nekrosen sowie stärkere entzündliche oder eitrige, abszeßähnliche Herde im Gefolge der Injektion im Bindegewebe auftreten — die zweite, die beobachtet wird, wenn im Bindegewebe im Gefolge der Injektion größere oder kleinere, abszeßähnliche Herde zustande gekommen sind. Bei den letzteren erfolgt von den benachbarten Haarbälgen aus eine Wucherung des Epithels, und die Wandung des mit der Abszeßmasse gefüllten Bindegewebshohlraumes wird von dem gewucherten Epithel des Haarbalges aus epithelisiert. Nach vollständiger Epithelisierung resultieren so tief im Bindegewebe gelegene, mit verhornten geschichteten Pflasterepithelien ausgekleidete Epithelzysten. Nach den Untersuchungen von Wacker und Schmincke und anderen Autoren, welche die Erzeugung von Epithelwucherungen zum Gegenstand ihres Studiums machten, rufen nur diejenigen Substanzen ein Epithelwachstum hervor, welche lipoidlöslich sind.

Einen Punkt in der wohl komplexen Ursache der Wachstumanregung glauben die beiden Autoren durch ihre Experimente in der Lipoidlöslichkeit der Substanzen, welche die Epithelproliferation anregen, gefunden zu haben.

Was die eingangs von Wacker und Schmincke gestellten Fragen anlangt, so haben die hier veröffentlichten Untersuchungen nur die erste Frage, ob es besondere, wachstumserregende Stoffe gibt, um ein Stück ihrer Beantwortung näher geführt. Besonderer Beachtung wert scheint nach diesen Autoren das Auffinden von Substanzen, welche in hervorragender Weise das Epithel des Kaninchenohres zum Wachstum anregen, und welche ev. bei dem Karzinom gewisser Berufsklassen eine Rolle spielen; sodann die Tatsache, daß Substanzen, welche beim Stoffwechsel im menschlichen und tierischen Organismus sich bilden, in besonderer Weise eine proliferationsauslösende Wirkung auf das Epithel ausüben.



Aus dem pathologischen Institute in Göttingen berichtet Takeyoshi Mori (1912) über „experimentelle Untersuchungen über die Genese von Epithelwucherungen" und kommt u. a. zu folgendem Schluß:

„An der atypischen Epithelwucherung, welche wir am Kaninchenohr als Folge der Injektion auftreten sehen, nahmen das Deckepithel und das versenkte Epithel selbst gar keinen Teil. Sie entsteht immer nur durch die Epithelwucherung an den Haarbälgen. Diese Epithelwucherung entsteht durch einen entzündlichen Reiz, welcher durch die injizierten Stoffe ausgeübt wird. Am Hahnenbart erzielt man durch Injektion derartiger chemischer Substanzen gar keine atypische Epithelwucherung wie beim Kaninchenohr, weil er der Hautanhänge entbehrt."

In einer jüngst erschienenen Arbeit „Über Transplantationen experimentell erzeugter atypischer Epithelwucherungen" kommt von Lamezan[1]) zu dem Ergebnis, daß die subkutanen, teils autoplastischen, teils homoioplastischen Transplantationsversuche der experimentell erzeugten „atypischen" Epithelwucherungen sich ebenso verhalten, wie die von normalem Epithel. Was gefunden wurde, waren mit Epithel ausgekleidete Zysten in der Art, wie sie bei Verlagerungen von Epithel so häufig beobachtet wurden. Die einzige Beobachtung aus Lamezans Versuchen, welche für die Frage der Transplantation überhaupt ein gewisses Interesse beanspruchen dürfte, war die, daß das homoioplastisch transplantierte Epithel früher der Degeneration anheimfällt, wie das autoplastisch transplantierte, ein Befund, wie er mit den Erfahrungen über homoioplastische Transplantation aus neuester Zeit übereinstimmt.

von Hansemann[2]) ist zu einem ähnlichen Resultat gekommen wie von Lamezan. Die durch Scharlachöl erzeugten „atypischen" Epithelwucherungen haben sich bei der Transplantation sämtlich zurückgebildet, sie haben also keine Beziehung zur malignen Geschwulstbildung.

Nach Abschluß meiner Arbeit erschien eine Publikation von Ishio Haga[3]) über „Experimentelle Untersuchungen über die Erzeugung atypischer Epithel- und Schleimhautwucherungen". Haga faßt die Ergebnisse seiner Untersuchungen folgendermaßen zusammen:

1. Einspritzungen von Scharlachöl oder ihm ähnlichen Substanzen rufen nicht nur an der Haut, sondern auch an den Schleimhäuten (z. B. Zunge, Magen), den Endothelien (z. B. der Lymphgefäße) und den Epithelien der Gallengänge und der Ausführungsgänge der Milchdrüsen Wucherungen hervor.

2. Die Entstehung dieser Wucherungen dürfte auf einen bestimmten chemischen Reiz des Scharlachrots bzw. der ihm ähnlich wirkenden

---

[1]) l. c. Zeitschrift für Krebsforschung. 1912. XII. Band. 2. Heft, pag. 339.

[2]) ibidem.

[3]) ibidem. 1913. XII. Band. 3. Heft, pag. 525.

Substanzen zurückzuführen sein. Entzündungen, Zirkulationsstörungen usw. wirken dabei unterstützend mit.

3. Für die Entstehung der atypischen Wucherungen spielen die anatomische Beschaffenheit der injizierten Stelle und der Grad der Wucherung die Hauptrolle, daneben kommt sie auch infolge von Zellverschleppung bei der Einspritzung zustande.

4. Die atypische Wucherung an der Magenschleimhaut, welche bei seiner zweiten Einspritzung zustandekommt, scheint ihm für eine Charakterveränderung derjenigen Schleimhautabschnitte zu sprechen, welche durch die Durchbruchstelle des Abszesses oder die Einstichstelle der Spritze hindurchwachsen oder bei der Einspritzung mit der Spritze verschleppt wurden.

5. Der Zusatz von Preßsaft von Karzinom oder Sarkom bringt keine spezifische Wirkung bei der Einspritzung hervor.

6. Transplantation mit Gewebsmaterial, welches aus experimentell erzeugten Tumoren herrührte, konnte von ihm nicht erreicht werden.

7. Die von ihm am Magen experimentell erzeugten Tumoren sind keine echten Karzinome, da die Hauptmerkmale der Malignität, schrankenloses Wachstum und Metastasenbildung fehlen, doch scheint ihm die beschriebene Charakterveränderung der Schleimhaut eine gewisse Tendenz zur Malignität zu besitzen.

An diese Untersuchungen schließen sich meine Versuche an.

Diese Versuchsreihe wurde in der Weise ausgeführt, daß Emulsionen von Anilinfarbstoffen Brillantrot, Krapplack, Grünerlack, Gelblicht, sowie eine Reihe anderer chemischer Agentien: Mennige, Alizarin, Azofarbe in Olivenöl, ferner Suspensionen der genannten chemischen Stoffe in destilliertem Wasser, sowie reines sterilisiertes und nicht sterilisiertes Olivenöl subkutan in die innere Ohrfläche von Kaninchen vorgenommen wurden.

Bei vielen Versuchstieren war es nicht zu vermeiden, daß ein Teil, manchmal der größte Teil der Injektionsflüssigkeit in die Ohraußenfläche gelangte, diese an einer zirkumskripten Stelle vorwölbend. Dieses Ereignis kann unter zwei Umständen eintreten, entweder wird bei der Injektion der Ohrknorpel mit der Kanüle durchgestoßen, oder es kann die injizierte Flüssigkeit von der inneren Ohrfläche durch eine normalerweise im Ohrknorpel vorhandene Lücke an die Ohraußenfläche gelangen. Bei einem Versuchstier wurden an der Ohrwurzel Arterien und Venen durch Ligaturen unterbunden, um den Einfluß der Zirkulationsstörung (Meyer, Greischer) auf das Epithelwachstum studieren zu können. Um gleichmäßige Quaddeln zu erhalten, ist es notwendig, daß die Emulsionen unter gleichmäßigem Druck subkutan injiziert werden. Die Quaddel darf nicht zu prall sein, soll nicht das Versuchsresultat durch Nekrose gestört werden. Am besten ist es, nach erfolgter Injektion etwas von der Emulsion herauszulassen, so daß



man die Hautschichte ganz leicht verschieben kann. Eine Nachspritzung der Emulsionen oder Farbstofflösungen habe ich nicht vorgenommen. Die Injektionsöffnung verklebt man am besten mit Kollodium, um ein weiteres Herausfließen zu vermeiden. Ferner darf die zu injizierende Emulsion nicht zu konzentriert sein, weil bei solchen Versuchen regelmäßig Nekrose eintritt; bei zu schwachen Emulsionen bleibt manchmal die Epithelproliferation ganz aus, oder sie ist nur in sehr geringem Grade ausgeprägt, so daß für solche Injektionsversuche gesättigte Emulsionen die besten Resultate geben.

Die Emulsionen wurden in der Apotheke stets frisch hergestellt, das zu den Injektionsversuchen verwendete Olivenöl war stets frisch, rein, sterilisiert oder nicht sterilisiert, die Farbstoffe selbst wurden nicht sterilisiert. Die Injektionen wurden stets bei Zimmertemperatur, die Exzisionen in der Regel in der Zeit nach 2, 3 und 4 Wochen, in einer Versuchsreihe nach 1, 2 und 3 Monaten, die Fixierung und Härtung der Hautstücke in 10% Formol oder Alkohol vorgenommen.

1. Versuch: Subkutane Injektion von Scharlachöl (Scharlachrot 1·0: Olivenöl 30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens. Sign. A.

13./I. 1910. In die r. Ohrinnenfläche subkutane Injektion von Scharlachöl an 2 Stellen zu je 3 *ccm*.

20./I. 1910. Auf der rechten Ohrinnenfläche außer Quaddeln keine Erscheinungen. Tier abgemagert.

28./I. 1910. Aus der Injektionsstelle quillt eine rotgefärbte eitrige Masse hervor.

31./I. 1910. Leichte Andeutung von Knötchenbildung und warzigen Exkreszenzen.

10./II. 1910. Status idem.

17./II. Auf der Ohrinnenfläche sieht man leicht warzige Erhabenheiten, die größte Menge der injizierten Flüssigkeit befindet sich an der Ohraußenfläche. An dieser Stelle wird das Ohr halbkugelförmig von der Größe einer Walnuß vorgewölbt, auf der Oberfläche dieses Tumors, sowie auf der Ohrinnenfläche warzige, rotgefärbte Exkreszenzen, ähnlich dem Bilde der Keratosis follikularis. Die Versuchsdauer beträgt 25 Tage, die exzidierten Hautstücke wurden in 10% Formol fixiert und in Alkohol nachgehärtet.

Histologische Untersuchung: Bei schwacher Vergrößerung (Zeiss Oc. 2, Obj. A. A.) lassen sich folgende Veränderungen an der Ohraußen- und -Innenfläche konstatieren.

Die Epidermis der Ohraußenfläche zeigt in allen ihren Schichten eine beträchtliche Verbreiterung. Das Stratum corneum nimmt ebenso wie das Stratum granulosum an der Proliferation teil. Die Hornschichtlamellen sind vermehrt und aufgelockert. Das Rete Malpighii weist eine beträchtliche Verbreiterung und Proliferation auf, die sich in Form von verschieden langen und verbreiterten, oft unregelmäßig gestalteten Zapfen dokumentiert und das Bild einer pathologischen Epithelproliferation präsentiert. In den Zellen des Rete Malpighii finden wir oftmals reichliche Mitosenbildung.

Die Haarwurzelscheiden sind bedeutend verbreitert, manchmal quer oder auch schräg getroffen, lassen in ihren zentralen Anteilen den



Querschnitt eines Haares erkennen. Die verbreiterten Haarwurzelscheiden berühren sich oft und bilden dann einen breiten Epithelzapfen mit zahlreichen Haardurchschnitten. Diese Epithelzapfen zeigen dann einen Zusammenhang mit der Reteschicht. An dieser Proliferation nehmen die Haarbalgdrüsen ebenfalls lebhaften Anteil, sie sind beträchtlich vergrößert und verbreitert, ragen als ansehnliches Drüsenkonvolut ins Stratum subpapillare. Oft werden sie durch die gewucherten Epithelzapfen verdrängt, es lassen sich dann in diesen noch Reste von Talgdrüsenzellen nachweisen, oder es finden sich diese gewucherten Talgdrüsen in der Wand der noch zu besprechenden Epithelzysten und können da ebenso weiterwuchern.

In der Nähe des verbreiterten Rete Malpighii, oft auch weiter entfernt im Stratum papillare oder subpapillare liegend, lagern sich Epithelinseln mit oder auch ohne Hornperlen ein. In den interspinalen Spalträumen dieser Epithelinseln sind polynukleäre Leukozyten und Lymphozyten in Durchwanderung begriffen. Im Zentrum dieser Epithelinseln resp. Epithelzapfen, sowie der Epithelzysten befinden sich polynukleäre Leukozyten in Haufen angeordnet, als Residuen der abgelaufenen Entzündung. Diese Leukozytenanhäufung wird durch das Vorrücken der Hornschichtlamellen in den Epithelzysten immer kleiner.

In der Kutis der Ohraußenfläche sind Hohlräume zu erwähnen, die durch die Aufnahme der injizierten Emulsion (Scharlachöl) in die Bindegewebsmaschen entstanden und teils ganz frei von Farbstoff sind, teils Residuen von Farbstoffkristallen enthalten. Diese Hohlräume sind kreisrund oder oval, von länglichen, endothelartigen Zellen ausgekleidet.

Außer diesen Hohlräumen, den Depots der Farbstoffemulsion, sind die im Stratum papillare und subpapillare, sowie in den tieferen Schichten der Kutis gelegenen Epithelzysten zu erwähnen. Diese sind von kreisrunder, ovaler oder unregelmäßiger Form, einzeln oder mehrere miteinander kommunizierend. Sie stellen einen von einer ein- oder mehrfachen Epithellage eingesäumten Hohlraum dar, der entweder eine mit Farbstoff vermengte, abszeßähnliche Masse enthält, oder in dessen Inneren sich aufgelockerte Hornschichtlamellen, Farbstoffreste, abgestoßene Epithelien und haufenförmige Ansammlungen von polynukleären Leukozyten befinden. Aus der Wand einer solchen Epithelzyste ragen wiederum verschiedene lange und breite Zapfen, ähnliche Bilder wie das Rete Malpighii darbietend, hervor, außerdem vergrößerte und verbreiterte Talgdrüsen.

An Serienschnitten läßt sich einwandfrei der Beweis erbringen, daß diese Epithelzysten, solange sie in der Tiefe gelegen sind, einen geschlossenen Hohlraum darstellen, im weiteren Verlaufe sich nach außen öffnen, entweder mit den Haarwurzelscheiden, den Haarbalgdrüsen oder den Follikeln im Zusammenhang stehen.

In der Kutis ist, besonders in der Nähe der Farbstoffansammlung, das entzündliche Infiltrat ziemlich reichlich eingelagert. Es besteht vor-



wiegend aus gewucherten fixen Bindegewebszellen, polynukleären Leukozyten, weniger Lymphozyten, vereinzelten Plasma- und Mastzellen.

Einzelne Zellen, sogenannte Fremdkörperzellen, zeigen ovale oder polygonale Form, graugelbliche Farbe sind mit Farbstoffkörnchen oder Farbstoffkristallen vollgepfropft, mit einem großen, exzentrisch gelagerten Kern. Sie kommen vereinzelt oder in Haufen angeordnet vor. Bei starker Vergrößerung (Zeiss Oc. 4, Obj. D. D. oder Ölimmersion) kann man das granulierte Protoplasma dieser Fremdkörperzellen, sowie die Farbstoffkristalle in und zwischen den zelligen Elementen noch deutlicher zur Darstellung bringen. An Gefrierschnitten, die mit Osmium oder mit Hämatoxylin-Sudan gefärbt wurden, lassen sich an vielen Zellen Fetttröpfchen zwischen den Farbstoffkristallen deutlich nachweisen. Außer diesen Fremdkörper-Fettkörnchenzellen finden sich Riesenzellen mit einem vakuolisierten Protoplasma und mehreren, großen, randständig gelagerten Kernen mit spärlichen aufgelagerten Kristallen.

Die Kutis zeigt die entzündlichen Erscheinungen an manchen Stellen im Abklingen begriffen und bereits im Übergang zu einem Granulationsgewebe. Die Bindegewebsbündel sind ödematös, gequollen, zwischen denselben Riesenzellen, Fremdkörperzellen, vereinzelt oder in kleinen, spindelig ausgezogenen Haufen angeordnet. Manche Bindegewebsbündel selbst sind mit Farbstoffkristallen wie bestaubt, die sich auch zwischen diesen Bündeln nachweisen lassen. Die elastischen Fasern sind sowohl quantitativ als auch qualitativ nicht verändert, fehlen fast vollständig im Bereiche des entzündlichen Infiltrates. Die Blut- und Lymphgefäße sind wohl stark erweitert, ihre Endothelien etwas gequollen, die Verdickung der gefalteten Intima ist jedoch nur auf einen Kontraktionszustand der Gefäße zurückzuführen.

Die Ohrinnenfläche bietet besonders schöne Bilder der pathologischen Epithelproliferation mit mächtig verlängerten und verbreiterten Epithelzapfen, mit tief in das Kutisgewebe eingelagerten Epithelinseln, mit vergrößerten Talgdrüsen. Außerdem sind erweiterte Follikel mit vermehrten, konzentrisch angeordneten, aufgelockerten Hornschichtlamellen mit Lanugohaaren, gleich dem Bilde der Keratosis follikularis, zu erwähnen. In der Kutis kommen gleichfalls Epithelzysten mit konzentrisch geschichteten aufgelockerten Hornschichtlamellen zur Beobachtung.

Fasse ich das Resultat der histologischen Untersuchung dieses Versuches zusammen, so komme ich zu folgendem Ergebnisse:

An der Ohraußenfläche zeigt das histologische Bild der vergrößerten und erweiterten Haarwurzelscheiden eine gewisse Analogie mit dem von Jarisch beschriebenen Bilde des Trichoepithelioma papillosum multiplex. Wie bei letzterem konnte auch bei den von mir experimentell erzeugten Verän-



derungen ein Zusammenhang der verbreiterten Haarwurzelscheiden sowohl mit dem Deckepithel (Brooke), als auch mit den Bälgen der Lanugohaare (Jarisch) einwandfrei an Serienschnitten erbracht werden.

Das proliferierte und verbreiterte Epithel der Ohraußen- und -innenfläche täuscht auf einzelnen Schnitten das Bild eines epitheliomähnlichen Tumors vor, dem natürlich mit Rücksicht auf seine Genese als rein entzündliches Gewebsprodukt, hervorgerufen durch den chemischen Reiz des injizierten Scharlachöls, sowie wegen des Fehlens einer Anaplasie der Zellen und eines schrankenlosen Wachstums eine Malignität nicht zugesprochen werden kann.

Die erweiterten, mit vermehrten, aufgelockerten, konzentrisch geschichteten Hornschichtlamellen erfüllten Follikeln mit ihren eingepflanzten Lanugohaaren gleichen ihrem histologischen, sowie klinischen Aussehen nach dem Bilde der Keratosis follikularis (Lichen pilaris).

Was die im Gewebe zerstreuten Riesenzellen und Fremdkörperzellen anlangt, so ist ihre Entstehung sowohl auf die in der Farbstoffemulsion (Scharlachöl) dem Scharlachrot beigemengten Kristalle von Bariumsulfat und Tonerdehydrat, als auch, aber zum kleineren Teil, auf das Olivenöl zurückzuführen.

2. Versuch: Subkutane Injektion von Scharlachöl (1·0:30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 481, Sign. B).

20./I. 1910. In die rechte Ohrinnenfläche subkutane Injektion von Scharlachöl.

28./I. 1910. Quaddeln unverändert.

31./I. 1910. Status idem.

10./II. 1910. An der Injektionsstelle ein Ulkus, dessen Ränder verdickt sind. An Stelle der durch die Injektion entstandenen Quaddel fühlt man einen derben Knoten.

17./II. 1910. Im rechten Ohrlappen sind infolge Nekrose zwei wie mit einem Locheisen ausgeschlagene, von kallösen Rändern begrenzte Öffnungen entstanden. An der Ohraußenfläche sind ebenfalls warzige Exkreszenzen sichtbar, an dieser Stelle fehlen die Haare. Die Versuchsdauer beträgt 28 Tage, Fixierung der exzidierten Hautstücke in 10%igem Formol.

Makroskopisch sind an der Ohraußenfläche warzige Exkreszenzen, entsprechend dem halbkugelig sich vorwölbenden Knoten, sichtbar. Mikroskopisch kann man die gleichen histologischen Veränderungen wie bei dem früheren Versuche 1 feststellen.

Die histologische Untersuchung eines in Serienschnitte zerlegten Randstückes von einem den Ohrlappen perforierten Ulkus ergab folgenden Befund: Die Veränderungen an der Epidermis



sind die gleichen Epithelwucherungen wie bei den früheren Versuchen, die Kutis besteht aus einem sehr dichten, jungen Granulationsgewebe, der Ohrknorpel zeigt Neubildung von jungem Knorpelgewebe in Form von Inseln.

3. Versuch. Subkutane Injektion von Scharlachöl in die rechte Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 6).

4. Versuch. Subkutane Injektion von Scharlachöl 3·0 : 30·0 in die linke Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 6).

17./II. 1910—12./III. 1910. Versuchsdauer 23 Tage. Klinisch und histologisch konnte im dritten und vierten Versuch der gleiche Befund wie im ersten Versuch erhoben werden. Die histologische Untersuchung einer durch Nekrose perforierten Quaddel ergab das gleiche Bild wie eine sich nach außen öffnende Zyste; aus der Perforationsöffnung ragen aufgelockerte Hornschichtlamellen und Farbstoffmassen hervor.

5. Versuch: Subkutane Injektion von Scharlachrot-Olivenöl (1·0 : 30·0 öliger Teil) in die rechte Ohrinnenfläche eines vier Monate alten Kaninchens (Nr. 391).

Versuchsdauer 38 Tage vom 2./V. 1910 bis 9./VI. 1910.

Histologische Untersuchung: Die Ohraußenfläche ist frei von Veränderungen. An der Ohrinnenfläche finden sich entsprechend dem makroskopischen reibeisenähnlichen Aussehen derselben, auch histologisch Keratosis follikularis-ähnliche Gebilde, die in einer Erweiterung der Follikel mit aufgelockerten und konzentrisch geschichteten Hornlamellen bestehen, welch letztere Lanugohaare enthalten und über das Niveau der Haut hervorragen. An zahlreichen Präparaten sieht man perforierte Quaddeln, sowie einen vollständig ausgeheilten, von verbreitertem Epithel überzogenen Substanzverlust.

6. Versuch. Subkutane Injektion von Scharlachöl (1·0 : 30·0 öliger Teil) in die linke Ohrinnenfläche eines 4 Monate alten Kaninchens (Nr. 391).

Versuchsdauer 38 Tage vom 2./V. 1910—9./VI. 1910.

Makroskopisch entspricht das Bild an der inneren Ohrfläche dem der Keratosis follikularis und weist auch histologisch dieselben Charaktere auf wie beim Versuch 5.

7. Versuch. Subkutane Injektion von Scharlachöl (1·0 : 30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines 8 Monate alten Kaninchens nach Unterbindung der Arterie und Vene des rechten Ohres (Nr. 12).

13./X. 1910. Injektion.

20./X. 1910. Diffuses Ödem des r. Ohres (Ohrinnen- und -außenfläche).

11./XI. 1910. Quaddeln mit Perforationen, aus denen kleine, warzige, epithelisierte Exkreszenzen hervorragen. Diese haben das Aussehen von senilen Warzen.

14./XI. 1910. Die exzidierten Hautstücke werden in 10% Formollösung fixiert. Versuchsdauer 32 Tage.

Histologische Untersuchung: Bei diesem Versuche finden wir die gleichen Veränderungen wie beim Versuch 1; außerdem treten die Veränderungen am Epithel infolge der durch die Unterbindung der Gefäße bedingten Sukkulenz der Gewebe (Ödem) stärker in die Erscheinung als in den Versuchen ohne Gefäßunterbindung. Hervorzuheben wäre noch, daß einzelne Epithelzysten nach außen durchgebrochen sind; aus

zahlreichen Perforationsöffnungen ragen epithelisierte, warzenähnliche Exkreszenzen hervor.

8. Versuch. Subkutane Injektion von Scharlachrot-Aqu. dest. (0·0 : 15·0) in die linke Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens (Nr. 252).

7./VI. 1910. Injektion.

28./VI. 1910. Quaddeln mit deutlichen Keratosis follicularis-ähnlichen Bildungen.

12./VII. 1910. Status idem.

25./VII. 1910. An einzelnen Quaddeln Nekrosen, mit in Durchbruch begriffenen Wucherungen.

18./IX. 1910. Die exzidierten Hautstücke werden in 10% Formol fixiert. Versuchsdauer 3 Monate 11 Tage.

Wird destiliertes Wasser und nicht Olivenöl als Vehikel für das Scharlachrot genommen, so ist der Effekt der gleiche. Wir finden histologisch die gleichen Veränderungen, manchmal lassen sich gewisse Unterschiede in der Epithelproliferation nachweisen, die sich auf die Quantität derselben beziehen.

9. Versuch. Subkutane Injektion von Brillantrot-Olivenöl (1·0 : 30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Sign. 0).

13/I. 1910. In die rechte Ohrinnenfläche subkutane Injektion an mehreren Stellen von je 3·0 *ccm*.

10./I. 1910. Außer Quaddeln keine Erscheinungen.

31./I. 1910. Auf der rechten Ohrinnenfläche leichte warzige Erhabenheiten.

10./II. 1910. Befund unverändert.

15./II. 1910. Auf der rechten Ohrinnenfläche springen die Follikel stärker vor, man hat beim Darüberstreichen den Eindruck eines Reibeisens. An der entsprechenden Ohraußenfläche ist eine Öffnung zu sehen, die unregelmäßig begrenzt ist und aus welcher warzige, epithelisierte, rotgefärbte Exkreszenzen hervorwuchern. Die Versuchsdauer beträgt 33 Tage, Einlegen der exzidierten Hautstücke in 10%igen Formol.

Histologische Untersuchung: Das analoge histologische Bild wie nach Injektion von Scharlachöl sehen wir auch nach Injektion von Brillantrot-Olivenöl.

An der Ohrinnenfläche finden wir, abgesehen von den entzündlichen Veränderungen im Bindegewebe, als bemerkenswerte Befunde pathologische Epithelproliferationen (vgl. Tafel . . . . . Fig. 5), wie die Verbreiterung des Stratum corneum und granulosum, insbesondere des Rete Malpighii mit verschieden breiten und langen Zapfen, mit epitheliom- und Keratosis follicularis-ähnlichen Bildungen. In die Kutis sind ferner vergrößerte Talgdrüsen, sowie verschieden große Epithelzysten, im Innern mit aufgelockerten Hornschichtlamellen, Leukozyten, Farbstoffresten und nekrotischen Massen erfüllt, eingelagert. Die vergrößerten Talgdrüsen hängen an manchen Epithelzapfen, sowie an der Epithelzystenwand gleichsam als Appendix.

An der Ohraußenfläche fallen wiederum trichoepitheliom- sowie Keratosis follicularis-ähnliche Bilder auf (vgl. Tafel . . . . . Fig. 6 u. 7). Im Zellinfiltrate der Kutis, insbesondere in



der Nähe der Farbstoffdepots, sowie der Epithelzysten sind außer Riesenzellen Haufen von Fremdkörperzellen (vgl. Tafel . . . . . Fig. 8) besonders zu erwähnen. Diese Fremdkörperzellen unterscheiden sich durch ihre größere Anzahl von den spärlichen bei den Scharlachölversuchen beschriebenen. Sie kommen einzeln zwischen den ödematös gequollenen Bindegewebsbündeln vor, meistens aber in Haufen angeordnet. Sie haben eine runde, ovale oder auch polygonale Form, das Stroma ist von graugelber Farbe, mit einem großen randständigen Kern. Bei Untersuchung mit der Immersionslinse lassen sich die Granula des Zellprotoplasmas als Farbstoffkristalle, sowie die an manchen Zellen deutlich ausgesprochene honigwabenähnliche Struktur ganz leicht erkennen. In vielen dieser Zellen färben sich im Gefrierschnitt die Fetttröpfchen mit Sudan III, geben auch mit Osmium die Schwarzfärbung. Bei den Versuchen mit Brillantrot-Olivenölinjektionen sind die Riesen- und Fremdkörperzellen in größerer Menge vorhanden als bei den Versuchen mit Scharlachöl. Der Grund davon liegt in der größeren Kristallbeimengung bei Brillantrot als bei Scharlachrot.

Außer den Epithelzysten haben wir auch hier sowohl an der Ohraußen- als auch an der Ohrinnenfläche Hohlräume, entstanden durch die Aufnahme der Farbemulsion, die von endothelähnlichen Zellen ausgekleidet sind. Die elastischen Fasern, die Blut- und Lymphgefäße zeigen das gleiche Verhalten wie beim 1. Versuche.

10. und 11. Versuch. Subkutane Injektion von Brillantrot-Olivenöl 3·0:300 in die rechte und linke (11. Versuch) Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 21).

Versuchsdauer 23 Tage vom 17./II. 1910—12./III. 1910.

Die klinische und histologische Untersuchung ergab bei diesen Versuchen das gleiche Resultat wie beim Versuch 9.

12. Versuch. Subkutane Injektion von Brillantrot-Olivenöl (3·0:30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 4).

13. Versuch. Subkutane Injektion von Brillantrot-Olivenöl (3·0:30·0) in die linke Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 4).

Versuchsdauer 23 Tage vom 17./II. 1910 bis 12./III. 1910.

Die Versuche Nr. 12 und 13 ergeben in ihrem klinischen und histologischen Verhalten das gleiche Resultat wie der Versuch Nr. 9.

14. Versuch. Subkutane Injektion von Brillantrot-Olivenöl (3·0:30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines 4 Monate alten Kaninchens (Nr. 267).

2./V. 1910. Injektion.

12./V. 1910. An zahlreichen Quaddeln ist die Haut nekrotisch, zum Teil in Durchbruch begriffen und mit schmierigen Massen bedeckt. Einzelne Quaddeln intakt.

20./V. 1910. Der gleiche Befund.

9./VI. 1910. Außer Knoten und nekrotischen Stellen finden wir auf der Ohrinnenfläche warzige, follikulär angeordnete Exkreszenzen (Keratosis follicularis). Die exzidierten Hautstücke wurden mit 10% Formol fixiert. Versuchsdauer 38 Tage.

15. Versuch. Subkutane Injektion von Brillantrot-Olivenöl (3·0:30·0) in die linke Ohrinnenfläche eines 8 Mo-



nate alten Kaninchens nach Unterbindung der Arterie und Vene des linken Ohres (Nr. 12).

13./X. 1910. Injektion.

20./10. 1910. Diffuses Ödem des linken Ohres an der Innen- und Außenfläche.

11./XI. 1910. Knoten mit und ohne Perforationen, aus denen warzige Exkreszenzen zum Vorschein kommen.

14./XI. 1910. Die exzidierten Hautstücke werden in 10% Formol fixiert. Versuchsdauer 32 Tage. Nach Unterbindung der Arterie und Vene des linken Ohres eines 8 Monate alten Kaninchens treten nach subkutaner Injektion von Brillantrot-Olivenöl die gleichen Veränderungen wie beim Versuche Nr. 9 auf, vielleicht durch das Ödem etwas stärker ausgesprochen. Wir finden auch hier epitheliom-, trichoepitheliomähnliche Bildungen, Keratosis follicularis-ähnliche Wucherungen, ferner eine geringe Vergrößerung der Talgdrüsen.

16. Versuch. Subkutane Injektion von Brillantrot-Aqua dest. (0·5:150) in die rechte Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens (Nr. 252).

Versuchsdauer 3 Monate und 11 Tage vom 7./VI. 1910 bis 18./IX. 1910.

Klinisch und histologisch finden wir bei diesem Versuche die gleichen Veränderungen wie beim Versuch 9 (Brillantrot-Olivenöl), nur sind die Epithelproliferationen bei Injektion von Brillantrot-Aqua dest. etwas geringer ausgesprochen.

17. Versuch. Subkutane Injektion von Krapplack-Olivenöl (3·0:30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens (Nr. 18).

19./III. 1910. Injektion.

22./III. 1910. Beginnende Nekrose an einzelnen Quaddeln.

5./IV. 1910. An Stelle der Quaddeln oberflächliche nekrotische Herde.

12./IV. 1910. Die nekrotischen Stellen sind in Ausheilung begriffen.

25./IV. 1910. Exzision der Hautstücke und Fixierung in 10%igem Formol. Versuchsdauer 37 Tage.

Histologische Untersuchung: Die wichtigsten Veränderungen spielen sich an der Ohrinnenfläche ab, im Ohrknorpel befindet sich eine Lücke. Die Injektionsmasse reicht nicht bis an das Rete Malpighii, sie befindet sich in den untersten Schichten der Kutis, es sind deshalb auch hier die wichtigsten Gewebsveränderungen zu beobachten. Es überwiegen die entzündlichen Erscheinungen der Kutis gegenüber den proliferierenden der Epidermis. Neben geringer Verbreiterung des Rete Malpighii und Epithelzystenbildung, mäßiger Vergrößerung der Talgdrüsen, erscheinen die Blut- und Lymphgefäße stark erweitert. Die elastischen Fasern sind durch das entzündliche Infiltrat größtenteils zugrundegegangen.

In der Tiefe der Kutis lassen sich vereinzelte Epithelinseln nachweisen. Die entzündlichen Erscheinungen in der Kutis sind im Abklingen begriffen und geben das Bild eines jungen Granulationsgewebes mit reichlicher Bildung von Fremdkörper- und Riesenzellen und reichlicher

Ansammlung von Farbstoff in diesen, sowie in und zwischen den Bindegewebszellen. Ferner findet sich Farbstoff in größerer Menge um die Lücken und Maschen, die durch Farbstoffinjektion entstanden sind und Farbstoff-Depots enthalten.

Die Verbreiterung und Proliferation des Rete Malpighii ist nicht so stark wie bei den Injektionsversuchen von Scharlachrot- oder Brillantrot-Olivenöl.

18. Versuch. Subkutane Injektion von Krapplack-Olivenöl (3·0:30·0) in die linke Ohrinnenfläche eines vier Monate alten Kaninchens (Nr. 230).

Versuchsdauer 1 Monat 7 Tage (vom 2./V. 1910 bis 9./VI. 1910).

Das Resultat der histologischen Untersuchung ist das gleiche wie beim Versuch 17. Die Fremdkörper- und Riesenzellen haben dasselbe Aussehen wie beim Versuch mit Scharlachöl.

19. Versuch. Subkutane Injektion von Azofarbe-Olivenöl (3·0:30·0) in die linke Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens (Nr. 333).

Versuchsdauer 37 Tage (vom 19./III. 1910 bis 25./IV. 1910).

Aus diesem Versuche läßt sich die Tatsache konstatieren, daß, wenn die chemisch irritierende Injektionslösung nicht bis an das Rete Malpighii reicht, die Proliferation hauptsächlich von den Haarwurzelscheiden oder Talgdrüsen ausgeht. Die Epithelzyste bezieht dann ihr Zellmaterial von den Anhangsgebilden der Haut. Wir finden hier keine epitheliom-, keine Keratosis follicularis-ähnlichen Bildungen; im Zellinfiltrat der Kutis zahlreiche Fremdkörper- und Riesenzellen nachweisbar.

20. Versuch. Subkutane Injektion von Alizarin-Olivenöl (3·0:30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens (Nr. 333).

Versuchsdauer 37 Tage vom 19./III. 1910 bis 25./IV. 1910.

Histologische Untersuchung: Die Ohrinnenfläche ist unverändert.

Bei diesem Versuche finden wir in der Kutis Abszeßhöhlen, in der Umgebung derselben reichliche Ansammlung von Fremdkörper- und Riesenzellen, keine epitheliom-, keine Keratosis follicularis-ähnlichen Bildungen, keine Epithelzysten. Es überwiegen die reaktiv entzündlichen Erscheinungen im Kutisgewebe, während die epitheliale Proliferation nicht zur Geltung kommt.

21. Versuch. Subkutane Injektion von Mennige 3·0 : 30·0 Olivenöl in die linke Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens (Nr 21).

Versuchsdauer vom 19./III. 1910 bis 25./IV. 1910 (37 Tage).

Bemerkenswert erscheint bei diesem Versuche die geringe Proliferation des Rete Malpighii, die starken entzündlichen Erscheinungen in der Kutis mit beträchtlicher Fremdkörper- und Riesenzellenbildung im Vergleich zu den Injektionsversuchen mit Anilinfarbstoffen.

22. Versuch. Subkutane Injektion von Säuregelb-Olivenöl (1·0:30·0) in die linke Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 481).

Die Versuchsdauer beträgt 28 Tage (vom 20./I. 1910—17./II. 1910). Die exzidierten Hautstücke werden in 10% Formol fixiert. Das Resultat



dieses Versuches besteht in einem durch Nekrose resp. Perforation des Ohrlappens entstandenen Ulkus mit kallösen Rändern. Die histologische Untersuchung des kallösen Randes ergab das gleiche Resultat wie beim Versuch 2.

23. Versuch. Subkutane Injektion von Säuregelb-Olivenöl (1·0 : 30·0) in die linke Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 18).

17./II. 1910. Injektion.

28./II. 1910. Zwei Ulzerationen an Stelle der Quaddeln.

9./III. 1910. Status idem.

12./III. 1910. Die exzidierten Hautstücke werden in 10%igem Formol fixiert. Die Versuchsdauer beträgt 23 Tage.

Histologische Untersuchung: Die Hauptveränderungen spielen sich am Übergang der Ohrinnenfläche in die Ohraußenfläche an einer Falte ab. Zu diesem histologischen Bilde gehören die pathologische Epithelproliferation mit Epithelzystenbildung, Keratosis follicularis-ähnliche Bildungen, bedeutende Vergrößerung der Talgdrüsen, entzündliches Infiltrat in der Kutis ohne Riesenzellen, besonders in der Umgebung der Farbstoff-Depots, ferner Erweiterung von Blut- und Lymphgefäßen.

24. Versuch. Subkutane Injektion von Säuregelb-Olivenöl (1·0 : 30·0) eines älteren Kaninchens (Nr. 21).

19./III. 1910. Injektion.

22./III. 1910. An einzelnen Quaddeln beginnende Nekrose.

5./IV. 1910. Auf der Ohrinnenfläche oberflächliche Nekrose an Stelle der früheren Quaddeln.

12./IV. 1910. An Stelle der früheren nekrotischen Stellen sieht man drei ausgeheilte Ulzera.

25./IV. 1910. Exzision der Quaddeln und Ulzera, Fixierung in 10%igem Formol. Versuchsdauer 37 Tage.

Histologische Untersuchung: Die Ohraußenfläche ist intakt. An der Ohrinnenfläche ist der Entzündungsprozeß bereits im Abklingen begriffen. Mäßige Epithelproliferation und Epithelzystenbildung, mäßige Vergrößerung der Talgdrüsen. Im Zellinfiltrat keine Plasma- und Mastzellen, spärliche Fremdkörper- und Riesenzellenbildung.

25. Versuch. Subkutane Injektion von Gelblicht-Olivenöl (3·0 : 30·0) in die innere Ohrinnenfläche eines vier Monate alten Kaninchens (Nr. 230).

Versuchsdauer 38 Tage (vom 2./V. 1910—9./VI. 1910).

Makroskopisch ist die Ohraußenfläche frei von Veränderungen, während die Ohrinnenfläche Quaddeln zeigt, die zum Teil nekrotisch sind, in deren Umgebung follikulär angeordnete, warzige Exkreszenzen unter dem Bilde der Keratosis follicularis auftreten.

Das Resultat der histologischen Untersuchung ist ein ähnliches wie beim Versuch 1 und 9. Die Epithelproliferationen sind nicht so ausgedehnt wie nach Scharlachöl- und Brillantrotölinjektionen. Die Fremdkörper- und Riesenzellenbildung ist entsprechend dem Gehalt an Farbstoffkristallen ziemlich bedeutend. In der Kutis finden sich an einzelnen Stellen dichte, haufenförmige Ansammlungen von polynukleären Leukozyten, die als miliare Abszesse anzusprechen sind. Die Nekrosen finden sich an der Kuppe der Quaddeln und führen zu einer Perforation der Zysten nach außen. Aus einer solchen Perforation ragen aufgelockerte Hornschichtlamellen und Farbstoffmassen hervor.

26. Versuch. Subkutane Injektion von Grünerlack-Olivenöl (3·0 : 30·0) in die linke Ohrinnenfläche eines vier Monate alten Kaninchens (Nr. 267).

2./V. 1910. Injektion.

12./V. 1910. Die meisten Quaddeln zeigen Nekrose, die Farbemulsion kommt nach außen; einzelne Infiltrate erhalten.

20./V. 1910. Der gleiche Befund.

9./VI. 1910. Zahlreiche Knoten, in der Umgebung derselben kleinste follikulär angeordnete Knötchen (Keratosis follicularis). Die exzidierten Hautstücke werden in 10% Formol fixiert. Versuchsdauer 38 Tage.

Bei diesem Versuche finden wir eine pathologische Proliferation des Rete Malpighii mit Epithelzysten, sowie Hohlräume, die durch die Injektion der Farbstoff-Emulsion entstanden sind, ferner ein dichtes Zellinfiltrat in der Kutis, in dem besonders die zahlreichen Fremdkörperzellen mit dem phagozytierten Farbstoff auffallen.

27. Versuch. Subkutane Injektion von Säuregrün-Olivenöl (3 : 30) in die linke Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens.

20./I. 1910. Injektion.

28./I. 1900. Auf der linken Ohrinnenfläche mehrere Geschwüre, aus denen sich eine eiterähnliche Masse entleert, Außerdem Geschwüre, die zur Perforation des Ohrlappens geführt haben.

31./I 1910. Die Eiterung schreitet weiter vor.

10./II. 1910. An mehreren Stellen bricht der Eiter durch, Ulzera mit Krusten bedeckt.

17./II. 1910. Eine ovale, die ganze Dicke des Ohrlappens einnehmende Perforation mit kallösen Rändern. Auf der Ohrinnenfläche mehrere Öffnungen, aus denen sich eine weißlich-ölige Masse herauspressen läßt. Die Versuchsdauer beträgt 28 Tage. Die exzidierten Hautstücke wurden in 10% Formol fixiert.

Entsprechend dem makroskopischen Verhalten spielen sich die Veränderungen sowohl an der Ohraußen- als -innenfläche ab.

Das Resultat dieses Versuches mit subkutaner Injektion von Säuregrün-Olivenöl ist das gleiche wie bei Injektion von Scharlachöl und Brillantrot-Olivenöl, nur daß sich im Zellinfiltrate im Gegensatz zu den früheren Versuchen, hier keine Fremdkörper- und Riesenzellen nachweisen ließen. Letztere Tatsache läßt sich wahrscheinlich auf den Umstand zurückführen, daß der Farbstoff Säuregrün (Triphenylmethanfarbstoff) keine Kristallbeimengungen, im Gegensatz zu Scharlachrot und Brillantrot, enthält.

28. Versuch. Subkutane Injektion von Säuregrün-Olivenöl (3·0 : 30·0) in die linke Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 76).

17./II. 1910. Injektion.

28./II. 1910. An mehreren Stellen der Ohrinnen- und -Außenfläche auf der Kuppe der quaddelähnlichen Gebilde grauverfärbte nekrotische Massen.

9./III. 1910. Status idem.

12./III. 1910. Exzision der Hautstücke und Fixierung in 10% Formol. Versuchsdauer 23 Tage.



Histologische Untersuchung: Die Veränderungen beziehen sich hier sowohl auf die Ohraußen- als auch Ohrinnenfläche. Die pathologischen Epithelproliferationen sind bei den Versuchen mit Säuregrün und Säuregelb (von Kristallen befreit) geringer als bei Scharlachrot und Brillantrot.

Bei diesem Versuche fällt außer der pathologischen Epithelproliferation und Epithelzystenbildung die reichliche Bildung von Fremdkörper- und Riesenzellen und ihre außerordentliche Größe besonders auf. Die histologische Untersuchung eines kallösen Randstückes von einem den Ohrlappen perforierten Ulkus ergab den gleichen Befund wie bei den Versuchen 2 und 22.

29. Versuch. Subkutane Injektion von Säuregrün 3·0 : 30·0 Olivenöl in die linke Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens. (Nr. 18.)

19./III. 1910. Injektion.

22./III. 1910. Quaddeln zeigen keine Veränderungen.

5./IV. 1910. An einzelnen Quaddeln Nekrose, an anderen Stellen wiederum derbe Knoten. An der Ohraußenfläche eine einhellergroße nekrotische Stelle.

12./IV. 1910. Die nekrotischen Stellen sind in Ausheilung begriffen, an einer Stelle eine dicke Schwiele palpierbar.

25./IV. 1910. Exzision der Hautstücke und Fixierung in 10%igem Formol. Versuchsdauer 37 Tage.

Histologische Untersuchung: Die Ohraußenfläche weist keine Veränderungen auf. An der Ohrinnenfläche finden wir auch hier eine pathologische Proliferation und Verbreitung des Rete Malpighii mit Epithelzystenbildung, im Innern derselben aufgelockerte Hornschichtlamellen. Die Epithelzysten hängen mit dem gewucherten Rete Malpighii zusammen, in letzterem deutliche Vakuolenbildung nachweisbar, mit Farbstoffkristallen in und zwischen den Zellen.

An einer Stelle der Ohrinnenfläche findet sich ein im Ausheilen begriffenes Ulkus, das von einem jungen, dichten Granulationsgewebe ausgefüllt wird. In der Kutis, besonders in der Nähe der durch die Injektionsmasse gebildeten Hohlräume sind die entzündlichen Erscheinungen bereits im Abklingen begriffen, das Gewebe zeigt bereits das Aussehen eines jungen Granulationsgewebes mit stark erweiterten Blut- und Lymphgefäßen. In letzteren sind die Endothelien gequollen. Im Gewebe lassen sich keine Fremdkörper-, keine Riesenzellen, keine Mastzellen, wohl aber in Haufen angeordnete Plasmazellen nachweisen. Unterhalb des Ulkus verlaufen stark erweiterte Gefäße, die strotzend mit Blut gefüllt sind; außerdem zahlreiche Hämorrhagien in der Kutis nachweisbar.

30. Versuch. Subkutane Injektion von reinem, sterilisiertem Olivenöl in die rechte Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens (Nr. 469) (vergl. Tafel —— Fig. 9).

7./VI. 1910. Injektion.

28./VI. 1910. Einzelne Quaddeln erhalten, einzelne nekrotisch.

12./VII. 1910. Status idem.

25./VII. 1910. Auf der Ohrinnenfläche einzelne Quaddeln nekrotisch, außerdem ein derber Strang fühlbar; an der Ohraußenfläche ein Knoten sichtbar.



18./IX. 1910. Die exzidierten Hautstücke werden in 10%igem Formol fixiert. Versuchsdauer 8 Monate und 11 Tage.

Histologische Untersuchung: Block 1. Die hauptsächlichsten Veränderungen zeigt die Ohraußenfläche. In der Kutis finden wir Hohlräume (Ölzysten), die nach Injektion von Olivenöl entstanden sind und geringe, entzündliche Reaktionserscheinungen in den Maschen und übrig gebliebenen Bindegewebsbrücken aufweisen. Im Zellinfiltrat finden wir gewucherte, fixe Bindegewebszellen, polynukläere Leukozyten, Lymphozyten, Plasmazellen. Die Bindegewebsbündel sind gequollen und durch Ödem auseinander gedrängt. Im Zellinfiltrat oder auch in der Nähe desselben kommen spärliche Riesenzellen vor, die sich durch ein vakuolisiertes Protoplasma und randständige Kerne auszeichnen. Diese, sowie die in Haufen vorkommenden Fettkörnchenzellen sind von grau-gelblicher Farbe und zart granuliert, geben im Gefrierschnitt bei Färbung mit Osmium, Sudan III, deutliche Fettreaktion. An manchen Stellen finden wir Keratosis follikularis-ähnliche Bilder, ferner eine pathologische Proliferation des Rete Malpighii. Die Ohrinnenfläche weist gleichfalls eine Verbreiterung des Rete Malpighii mit geringer Zapfenbildung und Epithelzysten auf, sowie eine Vergrößerung der Talgdrüsen. Der Ohrknorpel ist an einzelnen Stellen in Form von Inseln gewuchert.

Block 2. An der Ohraußenfläche finden wir eine ganz mäßige Verbreiterung der Haarwurzelscheiden, Ölzysten im Zellinfiltrat, gleichfalls Fettkörnchen- und Riesenzellen und kleine Haufen von Plasmazellen.

Block 3. Hier lassen sich die wesentlichsten Veränderungen an der Ohrinnenfläche nachweisen. Im gewucherten Ohrknorpel findet sich eine Lücke. Entsprechend der makroskopisch sichtbaren papelartigen Erhebung ist das Rete Malpighii verbreitert und mit plumpen oder breiten Zapfen versehen. In der Basalschichte läßt sich viel Pigment in Form von Körnchen nachweisen. Das entzündliche Infiltrat in der Cutis macht den Eindruck eines jungen Granulationsgewebes, Fettkörnchen- und Riesenzellen finden sich in der Umgebung der durch Injektion entstandenen Hohlräume, sowie der Gewebsspalten.

Block 4. Die Ohrinnenfläche zeigt eine bedeutende Proliferation des Rete Malpighii mit Zapfenbildung; in der Reteschicht Mitosen, ferner polynukleäre Leukozyten in Durchwanderung begriffen. Die Haarwurzelscheiden sind verbreitert. In der Tiefe der Kutis Epithelinseln, die ein epitheliomähnliches Bild vortäuschen. Talgdrüsen vergrößert. In der Kutis läßt sich wiederum ein junges Granulationsgewebe nachweisen. An der Ohraußenfläche fallen uns wiederum die durch die Olivenölinjektion entstandenen Hohlräume (Ölzysten) auf, ferner geringe Keratosis follikularis-ähnliche Bildungen.

Block 5. Die Ohrinnenfläche zeigt außer einer Verbreiterung und Proliferation des Rete Malpighii reichliche Epithelzystenbildung. Im entzündlichen Infiltrat der Kutis sind außer Fettkörnchen- und Riesenzellen, Plasmazellen in geringer Menge nach-

weisbar, Ohrknorpel gewuchert; in der Ohraußenfläche Ölzysten mit mäßigem Zellinfiltrat, sowie Fettkörnchen- und Riesenzellen.

31. Versuch (*a* und *b*). Subkutane Injektion von reinem, nicht sterilisiertem Olivenöl in die rechte und linke Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens (Nr. 6).

5./VII. 1911. Injektion.

31./VII. 1911. Quaddelbildung deutlich ausgesprochen. Exzision der Quaddeln und Fixierung in 10%igem Formol. Versuchsdauer 26 Tage.

Die histologische Untersuchung je eines Knotens von der rechten (Block *a*) und linken (Block *b*) Ohrinnenfläche ergab den gleichen Befund. In der Ohraußenfläche sind mehrere Hohlräume maschenartig angeordnet, durch die Injektion von Olivenöl entstanden, vorhanden. Diese sind von endothelähnlichen Zellen ausgekleidet. Um diese Hohlräume (Ölzysten) lagert sich ein entzündliches Infiltrat, das eine verhältnismäßig geringe Ausdehnung hat, mit spärlichen Fettkörnchenzellen. In diesen Präparaten läßt sich keine Verbreiterung des Rete Malpighii sowie keine Epithelzystenbildung konstatieren.

32. Versuch. Subkutane Injektion von reinem, nicht sterilisiertem Olivenöl in die rechte und linke Ohrinnenfläche eines 8—10 Monate alten Kaninchens (Nr. 94).

29./VII. 1912. Injektion an mehreren Stellen.

31./VII. 1912. Die Ohrinnenfläche zeigt außer Quaddeln geringes Ödem.

5./VIII. 1912. Einzelne Quaddeln perforiert, einzelne erhalten, zum Teil in Knoten umgewandelt.

20./VIII. 1912. Kaninchen ist eingegangen, die exzidierten Quaddeln und Knoten werden in 10%igem Formol fixiert. Versuchsdauer 23 Tage.

Die histologische Untersuchung mehrerer Knoten — von diesen ein in Serienschnitte zerlegter — ergab die gleichen Bilder wie bei den Versuchen mit den Anilinfarbstoffen und beim Versuch Nr. 30.

Die wichtigsten Veränderungen spielen sich in der Ohrinnenfläche ab (mäßige Epithelproliferation mit Vakuolenbildung in der Basalschichte, Epithelzysten, Wucherung der Talgdrüsen), während wir in der Ohraußenfläche nur Hohlräume (Ölzysten), die Depots der Olivenölinjektionen, vorfinden. In der Umgebung derselben lassen sich Fettkörnchen- und Riesenzellen nachweisen. Das Zellinfiltrat der Kutis ist sehr spärlich, keine Plasma- und keine Mastzellen nachweisbar, außer einer geringen Vermehrung der fixen Bindegewebszellen. Die Bindegewebsbündel sind gequollen und auseinandergedrängt, der Ohrknorpel stark gewuchert. In der Lücke des Ohrknorpels befindet sich ein Abszeß. Bei Färbung von Gefrierschnitten mit Osmium, sowie mit Sudan III zeigen die Fettkörnchenzellen die charakteristische Reaktion, ebenso die im Gewebe vorhandenen spärlichen Riesenzellen. Die mit Sudan III rot gefärbten Öltröpfchen befinden sich nicht nur in den Öldepots, sondern auch in den Spalten der Bindegewebsbündel. Die Nervenfasern, ebenso die Knorpelzellen sind gleichfalls rot gefärbt. Die Blut- und Lymphgefäße sind mit Bakterien, die postmortal gewachsen sind, vollgepfropft, insbesondere an den Wandungen.



33. **Versuch.** **Subkutane Injektion von reinem, nicht sterilisiertem Olivenöl in die rechte und linke Ohrinnenfläche eines 8—10 Monate alten Kaninchens (Nr. 15).**

29./VII. 1912. Injektion an mehreren Stellen.

31./VII. 1912. Kein Ödem. Quaddelbildung gering.

5./VIII. 1912. An freien Stellen der Ohrinnenfläche werden weitere Injektionen vorgenommen.

26./VIII. 1912. Einige Quaddeln deutlich erhalten, einzelne zu Knötchen umgewandelt.

6./IX. 1912. Status idem.

7./X. 1912. Auf der Ohrinnenfläche stecknadelkopf- bis linsengroße derbe Knötchen, vereinzelte an der Ohraußenfläche. Die exzidierten Hautstücke werden in 10%igem Formol fixiert. Versuchsdauer 2 Monate acht Tage.

Die histologische Untersuchung ergibt folgenden Befund: Die Ohrinnenfläche zeigt die Epidermis als schmales Band, in der Kutis liegen mehrere langgestreckte Epithelzysten, die von einem mäßig dichten Zellinfiltrat (gewucherte, fixe Bindegewebszellen, Lymphozyten, vereinzelte Plasmazellen, spärliche Fettkörnchenzellen) umgeben sind. Die Bindegewebsbündel sind gequollen und auseinander gedrängt, außerdem Hohlräume (Ölzysten).

34. **Versuch.** **Subkutane Injektion von reinem, sterilisiertem Olivenöl in die rechte und linke Ohrinnenfläche eines 8—10 Monate alten Kaninchens (Nr. 93).**

26./VII. 1912. Injektion an mehreren Stellen.

29./VII. 1912. Ohrlappen diffus ödematös, an einzelnen Quaddeln beginnende Perforation.

31./VII. 1912. Ödem besteht noch weiter, Quaddeln deutlich erhalten.

5./VIII. 1912. Ödem geringer, Quaddeln deutlich.

26./VIII. 1912. An der Ohraußen- und -Innenfläche stecknadelkopf- bis linsen- bis zehnhellerstückgroße Knötchen, sowie einzelne Quaddeln noch gut erhalten. Ödem geschwunden.

6./IX. 1912. Status idem.

7./X. 1912. Die exzidierten Hautstücke werden in 10%igem Formol fixiert. Versuchsdauer 2 Monate 11 Tage.

Die histologische Untersuchung je eines Knotens (Block *a*) von der rechten und (Block *c*) von der linken Ohrinnenfläche ergibt das gleiche Resultat wie beim Versuch 31 *a* und 31 *b*.

Ein dritter Knoten der rechten Ohrinnenfläche (Block *b*) zeigt histologisch die Epidermis schmal, in der Kutis eine langgestreckte Epithelzyste, die in Verfolgung von lückenlosen Serienschnitten mit den Haarbalgdrüsen resp. Haarwurzelscheiden zusammenhängt; ein vierter Knoten (Block *d*) an der linken Ohrinnenfläche zeigt außer einer mäßigen Epithelproliferation die Öffnung der Epithelzysten durch das Deckepithel nach außen einwandfrei an Serienschnitten. Das die Epithel- und Ölzysten umgebende Zellinfiltrat, darunter Fettkörnchen- und vereinzelte Riesenzellen ist spärlich. Das Bindegewebe der Kutis, die Blut- und Lymphgefäße zeigen die gleichen Veränderungen wie in dem Versuch 30,

35. **Versuch.** **Subkutane Injektion von reinem, sterilisiertem Olivenöl in die rechte und linke Ohrinnenfläche eines 8—10 Monate alten Kaninchens (Nr. 24).**



26./VII. 1912. Injektion an mehreren Stellen.

29./VII. 1912. Ohrlappen ödematös, Injektion an freien Stellen.

31./VII. 1912. Quaddeln deutlich.

5./VIII. 1912 bis 7./X. 1912. Status idem.

14./X. 1912. Das stark abgemagerte Tier ist eingegangen, die exzidierten Hautstücke werden in 10%igem Formol fixiert. Versuchsdauer 2 Monate 18 Tage.

Histologisch ergibt die Untersuchung eines Knotens (Block *a*) das gleiche Resultat wie die Versuche 31*a* und 31*b*, während Block *b* in der Kutis mehrere Epithelzysten aufweist.

36. Versuch. Subkutane Injektion von reinem, sterilisiertem Olivenöl in die rechte und linke Ohrinnenfläche eines 8—10 Monate alten Kaninchens (Nr. 97).

26./VII. 1912. Injektion an mehreren Stellen.

29./VII. 1912. Ohrlappen ödematös, Injektion an freien Stellen.

5./VIII. 1912. Zwei Quaddeln perforiert, die meisten Quaddeln deutlich erhalten.

26./VIII. 1912. Quaddeln kleiner als nach der Injektion.

6./IX. 1912. Auf der Ohrinnen- weniger der Außenfläche Quaddeln und derbe Knoten von Stecknadelkopf- bis Linsen- und Bohnengröße.

7./X. 1912. Status idem.

21./X. 1912. Tier stark abgemagert, die exzidierten Hautstücke werden in 10%igem Formol fixiert. Versuchsdauer 2 Monate 25 Tage.

Die histologische Untersuchung eines in Serien zerlegten Knotens bestätigte in der Ohrinnenfläche den Zusammenhang der in der Kutis gelegenen Epithelzysten mit den Talgdrüsen und dem Deckepithel, das Epithel selbst ist nicht verbreitert. Ohraußenfläche enthält Ölzysten mit spärlichen Fettkörnchenzellen in der Umgebung.

37. Versuch. Subkutane Injektion von reinem, sterilisiertem Olivenöl in die rechte und linke Ohrinnenfläche eines 8—10 Monate alten Kaninchens (Nr. 54).

31./VII. 1912. Injektion an mehreren Stellen.

5./VIII. 1912. Quaddeln gut erhalten.

26./VIII. 1912. Quaddeln etwas kleiner.

9./IX. 1912. Status idem. Quaddeln gut erhalten, vereinzelte Knötchen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße.

9./X. 1912. Tier eingegangen. Versuchsdauer 2 Monate 9 Tage.

Histologisch finden wir in der Ohrinnenfläche die gleichen Veränderungen wie beim Versuch 33, geringe Epithelproliferation des Rete, sowie eine in der Cutis eingelagerte, langgestreckte Epithelzyste, in der Ohraußenfläche Ölzysten mit in der Umgebung befindlichen spärlichen Riesenzellen.

38. Versuch. Subkutane Injektion von reinem, sterilisiertem Olivenöl in die rechte und linke Ohrinnenfläche eines 8—10 Monate alten Kaninchens (Nr. 61).

31./VII. 1912. Injektion an mehreren Stellen.

5./VIII. 1912. Quaddeln gut erhalten.

26./VIII. 1912. Quaddeln kleiner.

6./IX. 1912. Auf der Ohrinnenfläche Quaddeln gut erhalten, einzelne von diesen zu derben, kleinen Knoten umgewandelt, vereinzelte auf der Ohraußenfläche.

7./X. 1912. Status idem.



15./X. 1912. Das stark abgemagerte Tier ist eingegangen. Versuchsdauer 2 Monate 15 Tage.

Die Untersuchung eines Knotens (Block *a*) ergab histologisch das gleiche Resultat wie bei den Versuchen 33 und 37, eine in der Kutis gelegene, langgestreckte Epithelzyste, die Epidermis schmal und nicht proliferiert. Die Untersuchung eines zweiten Knotens (Block *b*) ergab das gleiche Resultat wie in den Versuchen 31*a* und 31*b*, 34*a*, 34*c*.

Epikrise.

I. Zusammenfassung meiner Versuchsresultate.

Die Injektionsversuche mit Scharlachrot-Olivenöl (Scharlachöl) haben zu dem Ergebnisse geführt, daß nach subkutaner Injektion von Scharlachöl in die innere Obrfläche von Kaninchen histologisch sich eine pathologische Epithelproliferation des Rete Malpighii mit Epithelzysten und Vergrößerung der Talgdrüsen nachweisen läßt. Diese Veränderungen bieten je nach dem Sitze der Farbstoff-Depots in der Ohraußen- und -innenfläche, je nach der Lage im Stratum papillare, subpapillare oder in den tieferen Schichten der Kutis oder in der Nähe der Haarwurzelscheiden, ein der Keratosis follikularis (Lichen pilaris) ähnliches Bild dar, das bei reichlicheren Epithelleisten von manchen Autoren auch als epitheliom-, trichoepitheliom-ähnlich beschrieben wird. In der Nähe der Zellinfiltrate, sowie der Epithelzysten lassen sich Riesen- und Fremdkörperzellen nachweisen. Mit Scharlachöl erzielte ich stets das gleiche Resultat in den Versuchen 1. 2, 3, 4, 5, 6, 7, mit Scharlachrot-Aqua destillata dasselbe Resultat wie in Versuch 8.

Die pathologischen Epithelproliferationen zeigten bei verschieden altrigen Tieren kaum einen nennenswerten quantitativen Unterschied; vielleicht waren die Reaktionserscheinungen in loco bei jüngeren Tieren etwas stärker als bei älteren. War das Scharlachrot in destilliertem Wasser suspendiert, so erhielt ich die gleichen Bilder wie bei einer Scharlachöl-Emulsion, nur daß bei letzterer die Veränderungen noch etwas stärker ausfielen. Nach Unterbindung der Arterie und Vene am Ohr und nachfolgender Injektion trat zunächst ein starkes Ödem des ganzen Ohres auf; die histologisch nachweisbaren Epithelwucherungen waren dabei



bedeutend stärker als bei Tieren ohne Unterbindung der Gefäße.

Die mit Brillantrot-Olivenöl in gleicher Weise wie mit Scharlachöl ausgeführten Versuche (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15), sowie der Versuch 16 mit Brillantrot-Aqua dest. ergaben das gleiche Resultat wie die Scharlachölversuche, nur war die Proliferation im Versuch 16 quantitativ etwas geringer ausgesprochen. Ebenso zeigt der Versuch 15 nach Unterbindung der Gefäße am Ohr eine stärkere Proliferationstendenz des Epithels.

Die pathologischen Epithelwucherungen sind bei den Versuchen mit Brillantrot stärker akzentuiert als die in gleicher Weise ausgeführten Versuche mit Scharlachrot. Einen Unterschied im histologischen Bilde fand ich, außer der stärkeren epithelialen Wucherung bei Brillantrot, in dem massenhaften Auftreten von Fremdkörperzellen bei letzterem im Gegensatz zu Scharlachrot. Während nun bei Scharlachrot nur wenige Kristalle als Beimengungen nachzuweisen sind, so finden sich solche bei Brillantrot in außerordentlich großer Menge. Es scheint, daß das relative spärliche Auftreten von Fremdkörperzellen bei den Versuchen mit Scharlachölinjektionen und das gehäufte Auftreten von Fremdkörperzellen bei den Brillantrot-Versuchen damit zusammenhängt. Über das Aussehen, die Form und die sonstigen biologischen Eigenschaften habe ich bereits im histologischen Teile Erwähnung getan. Die Fremdkörperzellen bei Brillantrot unterscheiden sich von denen nach Scharlachrot durch die stärkere Phagozytose von Kristallen und verleihen dadurch dem Protoplasma ein granuliertes Aussehen.

Ebenso zeigten die Versuche mit Krapplack-Olivenöl (17 und 18) eine vollständige Übereinstimmung mit den Scharlachöl- und Brillantrot-Olivenöl-Versuchen.

Eine geringere epitheliale Proliferation mit Überwiegen der entzündlichen Erscheinungen in der Kutis (Abszeßbildung) ließen die Versuche 21 (Mennige-Olivenöl), sowie vollständiges Fehlen der Epithelwucherung in den Versuchen 19 (Azofarbe-Olivenöl) und 20 (Alizarin-Olivenöl) erkennen.

Die Versuche mit Gelblicht-Olivenöl (22, 23, 24, 25) ergaben ein positives Resultat, wie Versuch 27 (vgl. Tabelle II.)

Ein analoges Bild erzielte ich in Versuch 26 nach Injektion von Grünerlack-Olivenöl. Ähnliche histologische Befunde ergaben sich bei den Versuchen 27 und 29 mit Säuregrün-Olivenöl, nur daß die Fremdkörper- und Riesenzellen fehlten, während ich beim Versuch 28 das gleiche Bild mit großen Fremdkörpern- und Riesenzellen erhielt. Das Auftreten von Fremdkörper- und Riesenzellen beim Versuch 28 ist wahrscheinlich auf das Vorhandensein von vereinzelten Kristallen oder größeren Farbstoffkörnchen zurückzuführen, die beim Versuch 27 und 29 nicht vorhanden waren, also keinen Anlaß zur Fremdkörper- und Riesenzellenbildung geben konnten.

Nach Injektion von reinem, nicht sterilisiertem Olivenöl erhielt ich in den Versuchen 30, 32, 33, sowie nach Injektion von reinem, sterilisiertem Olivenöl (Versuche 34*b*, 34*d*, 35*b*, 36, 37, 38*b*) mit gewissen quantitativen Unterschieden das gleiche Resultat wie nach Injektion von Farbstoffemulsionen: Epithelproliferation, Epithelzysten, Fettkörnchen- und Riesenzellen usw. bei einer Versuchsdauer von 23 Tagen bis 2 Monate 18 Tagen bis 3 Monate und 11 Tage. In den Versuchen 31*a*, 31*b*, 34*a*, 34*c*, 35*a*, 38*a* hatte ich außer Ölzysten ein negatives Resultat in bezug auf die Epitelproliferation und Epithelzystenbildung zu verzeichnen. Außer dieser durch Olivenölinjektion bedingten epithelialen Wucherung wäre noch die Wucherung des Ohrknorpels, sowie das reichliche Auftreten von Fettkörnchen- und Riesenzellen in der Nähe der Epithel- und Ölzysten, sowie die Phagozytose von Öltröpfchen durch einzelne zellige Elemente (Lymphozyten, polynukleäre Leukozyten, Riesenzellen) besonders hervorzuheben.

2. Versuchsresultate der anderen Autoren.

Sämtliche Autoren, die sich mit der Frage der experimentellen Erzeugung von Epithelwucherungen beschäftigten, stimmen in der Tatsache überein, daß es sowohl mit Schar-

lachöl, als auch mit chemisch dem Scharlach R verwandten, aber auch vollständig verschieden konstituierten Stoffen gelingt, solche Epithelproliferationen zu erzeugen.[1])

Nur in bezug auf die Ätiologie der Wucherung ist bisher kein einheitlicher Gesichtspunkt (Wacker und Schmincke) erzielt worden. B. Fischer, Stoeber, Rutschinski, Benthin halten für den auslösenden Faktor der Wucherung chemische (chemotaktische) Reize der injizierten Substanzen, ohne jedoch diese Reize näher zu definieren (l. c. Wacker und Schmincke, Münchner med. Wochenschrift 1911, Nr. 30 und 31). Jores spricht ebenfalls nur von einer Reizung des Epithels. Stahr nimmt einen Komplex von Ursachen an, unter denen die anatomische Beschaffenheit des Injektionsortes eine große Rolle spielen soll. Stoeber und Wacker denken an eine Änderung des Zellchemismus des Epithels infolge der Injektion, welche die Wucherung im Gefolge haben soll. Nach v. Wyss beruht die wachstumsanregende Wirkung der Injektion in dem Ausschluß des Epithels von der normalen Ernährung. A. W. Meyer spricht, wie bereits früher erwähnt wurde, Zirkulationsstörungen und nachfolgende Entzündung als Ursache der Wucherung an. Dieser Ansicht Meyers, daß Zirkulationsstörungen von ursächlicher Bedeutung für das Zustandekommen der Epithelwucherungen sind, schließen sich Wacker und Schmincke auf Grund der Versuche von Schmincke und Greischer nicht an. Nur bei venöser Hyperämie kann nach diesen Autoren von einer unterstützenden, nicht ursächlichen Wirkung derselben gesprochen werden.

Takeyoshi Mori, sowie Ishio Haga glauben auch, daß diese atypischen Epithelwucherungen als eine entzündliche Reaktion, die durch einen Reiz seitens des Scharlachsöl usw. ausgelöst würde, aufzufassen sei, weil nach den Versuchen Moris zuerst nach der Injektion zwischen der Epidermis und dem Knorpel eine starke Entzündung entsteht und die Keimschicht der Haarbälge, welche sich in diesem Entzündungsbezirk befindet, viele Kernteilungsfiguren aufweist.

[1]) Bayon, H. berichtet über epitheliale Wucherungen durch Injektion von Teer. The Lancet. 7. Dec. 1912.



3. Bedeutung der Versuche für die Pathologie im allgemeinen und das Krebsproblem im besonderen. Vergleich meiner Versuche mit denen der anderen Autoren.

Zur Pathogenese dieser Versuche möchte ich in bezug auf den zeitlichen Ablauf der einzelnen Entwicklungsstadien folgendes anführen:

Injiziert man subkutan eine gesättigte Scharlachöl-Emulsion, so diffundiert die Farbstoff-Emulsion von der Stelle ihres Depots und bringt zunächst das umliegende Bindegewebe zur Entzündung und zur Nekrose, während die Farbstoffkristalle zur Bildung von Fremdkörper- und Riesenzellen Veranlassung geben.

Nach einigen Tagen findet eine Vermehrung der Mitosen der Keimschicht und zwar sowohl am Deckepithel als auch an den Haarbälgen und Talgdrüsen statt. Auch atypische Mitosen finden sich. Die Epithelneubildung wird immer stärker, die Keimschicht proliferiert und bildet Zapfen. Diese in die Tiefe wuchernden Epithelzapfen wachsen nun in der unregelmäßigsten Weise. Außer dieser pathologischen Epithelproliferation ist die Entwicklung der Epithelzysten besonders zu besprechen.

Dieselben haben eine verschiedene Genese, das einemal entstehen dieselben aus Abszedierungen, das anderemal durch Erweiterung der Talgdrüsen, Follikel, Haarwurzelscheiden durch Anhäufung von Hornmassen, eine Art Retentionszysten.

Bei der einen Art von Epithelzysten entsteht durch Nekrose und Entzündung des Gewebes ein Abszeß, dessen Wand von in seinen Bereich gelangten Epithelien des Rete oder der Talgdrüsen oder der Haarwurzelscheiden ausgekleidet wird. Diese Epithelauskleidung hat in der Regel mehr minder die Form einer Flasche, wie man auf Serienschnitten sehen kann; der Bauch derselben entspricht der epithelisierten Abszeßhöhle, der Hals dem Epithelrohr.

Als Beweis für die Epithelialisierung des Abszesses kann angeführt werden, daß sich der ursprünglich in der Tiefe der Kutis befindliche Abszeß immer mehr dem Rete Malpighii nähert und dieses ganz nahe berührt. Die in der Nähe von bereits



epithelisierten Abszessen, fertigen Epithelzysten, befindlichen kleineren Abszesse werden sekundär von der Epithelzystenwand oder den in der Nähe befindlichen Anhangsgebilden der Haut epithelisiert. Man sieht an Serienschnitten, wie solche Epithelleisten aus der Zystenwand ausgehen und in Form einer Gabel die Abszeßhöhle einzusäumen beginnen.

Zum Unterschiede von diesen Epithelzysten mit abszeßähnlichem Inhalt müssen wir noch eine zweite Art von Epithelzysten unterscheiden, die in ihrem Innern gewucherte, konzentrisch angeordnete Hornschichtlamellen, abgestoßene Epithelien, Talg- und Farbstoffreste enthalten und ihren Ausgangspunkt von den Haarbalgdrüsen nehmen und gleichfalls nach außen münden. Wir begegnen sowohl solchen einkämmerigen Epithelzysten als auch mehrkämmerigen, die miteinander kommunizieren. Diese öffnen sich entweder mit einer oder mehreren Öffnungen nach außen, im letzteren Falle sieht man zwischen zwei Öffnungen ein sogenanntes Zwischenstück.

An Serienschnitten kann man die Entwicklung solcher Epithelzysten genau verfolgen und den Nachweis erbringen, daß sie in die Follikel, in die Haarbalgdrüsen, in die Haarwurzelscheiden münden oder im Zusammenhang mit dem Rete sich nach außen öffnen. Es besteht also stets eine Kommunikation der Epithelzysten mit dem Deckepithel oder den Anhangsgebilden der Haut.

An Serienschnitten läßt sich ferner einwandfrei der Beweis erbringen, daß die Epithelwucherung nicht nur von den Anhangsgebilden der Haut sondern auch vom Deckepithel ihren Ausgang nimmt. Die Bildung von Epithelzysten dagegen geht erst nach Exfoliierung des Abszesses und Berührung mit der Reteschicht vor sich oder nimmt von dem Epithel der Anhangsgebilde der Haut (Kaufmann, Mori, Haga) ihren Ausgang. An Serienschnitten konnte ich jedoch in keinem Präparate das Zustreben eines proliferierten Retezapfens durch die Kutis zum Öltropfen (Fischer) beobachten, sondern stets nur die sich an die Nekrose anschließende Exfoliierung des Abszesses mit nachfolgender Epithelisierung.

Von diesen im Stratum papillare resp. subpapillare befindlichen Epithelzysten sind noch solche Zysten zu unter-



scheiden, welche durch Injektion von Farbstoff-Emulsion entstandene Abszesse darstellen, infolge der Nekrose des Deckepithels nach außen durchbrechen und bei welchen die Epithelisierung des Kavum von den Wundrändern her erfolgt.

Ferner sehen wir ganz nahe dem Rete Malpighii gelegene, vom Epithel umschlossene und mit Hornschichtlamellen erfüllte Hohlräume. In der Schnittserie bekommen wir Bilder mit nach außen sich öffnenden Zysten. Aus solchen ragen dann die aufgelockerten Hornschichtlamellen heraus und täuschen Epithelzysten vor, die in Wirklichkeit den erweiterten, mit konzentrisch geschichteten Hornschichtlamellen erfüllten Follikeln entsprechen, in welch letzteren wir im Zentrum oder auch in dessen seitlichen Anteilen ein oder mehrere Lanugohaare finden. Dieses Bild entspricht dem der Keratosis follicularis (Lichen pilaris).

Von außen auf die Epidermis aufgepinselt, wirkt das Scharlachöl nicht. Die Injektion des Scharlachöls bewirkt nach B. Fischer zunächst eine Veränderung des Bindegewebes, und die chemischen Substanzen wirken vom Bindegewebe aus auf das Epithel ein. Der weitere Verlauf des Fischerschen Experimentes gestaltet sich dann so, daß das Scharlachöl langsam aus den Epithelzystchen verschwindet, und zwar zuerst das Öl, während der Farbstoff in ein Epithelnest abgeschieden wird. Kommt nun kein Öl mehr hinzu, dann verhornt der Epithelhaufen (Hornperlen), und es entstehen cholesteatomähnliche Gebilde, die nach außen durchbrechen können, oder bereits vorher perforiert waren.

Wie ich bereits des öfteren erwähnte, zeigen die verschiedenen Anilinfarbstoffe in ihrer Wirkung auf das Epithel nur quantitative Unterschiede, die sich auch ergeben, wenn wir als Vehikel statt des Olivenöls das destillierte Wasser verwenden.

Im Gegensatze zu W. A. Meyer, Stöber und Wacker, Greischer, Wacker und Schmincke erzielte ich nach Injektion von reinem, nicht sterilisiertem und reinem, sterilisiertem Olivenöl in der Mehrzahl der Versuche ein positives Resultat, analog den Versuchen nach Injektion von Anilinfarbstoff-Emulsionen. Die Ursache der chemischen Reiz-



wirkung auf das Epithel ist wohl nicht in dem längeren Liegenbleiben des Olivenöls am Orte der Injektion zu suchen, da ich bereits bei einer Versuchsdauer von 23 Tagen ein positives Resultat erzielte. Vielleicht wäre die Annahme gerechtfertigt, daß das Olivenöl ranzig geworden ist, d. h. einen gewissen Säuregrad erreicht und auf diese Weise die Proliferation des Epithels angeregt hat.

Außer diesen positiven Resultaten habe ich auch bei längerer Versuchsdauer (2 Monate und 18 Tage) negative zu verzeichnen. Auf welche Momente das Ausbleiben der Proliferation bei ein und demselben Versuchstier, auf ein und derselben Ohrinnenfläche zurückzuführen ist, kann ich nicht beantworten. Nur die Tatsache als solche möchte ich hier feststellen.

Ich schließe mich der Ansicht Borsts an, nach der die zuerst von Wacker und Schmincke hervorgehobene Eigenschaft, daß eine ganze Reihe der verschiedenartigsten Substanzen teils mit positivem, teils mit negativem Resultat zur Erzeugung von Epithelproliferationen zur Verwendung gelangt, eine sehr bemerkenswerte Tatsache darstellt. Die mit positivem Resultat zur Injektion benutzten Stoffe zeigen nach diesen Autoren die gemeinsame physikalische Eigenschaft, die Lipoidlöslichkeit.

Bei den zur Injektion benützten fettigen und öligen Substanzen spielt nach Wacker und Schmincke der Säuregehalt (Ranziditätsgrad) eine Rolle. Die von Wacker und Stöber mit Indol und Skatol in Kaninchenfett erhaltenen ausgiebigen Wucherungen sind nach den jetzigen Erfahrungen von Wacker und Schmincke als additionelle Wirkungen des Indols-Skatols und Kaninchenfetts aufzufassen. Will man eine Substanz auf ihre proliferationsanregende Wirkung prüfen, so muß man dieselbe nach den Ausführungen der genannten Autoren in Olivenöl einspritzen. Nach meinen Resultaten bezüglich der Proliferationsfähigkeit von reinem, sterilisiertem und reinem, nicht sterilisiertem Olivenöl ist es notwendig, die zu prüfenden Stoffe, z. B. Farbstoffe etc., nicht in Olivenöl aufzulösen oder zu suspendieren, sondern in Wasser,



da wir ja sonst durch die proliferierende Eigenschaft des Olivenöls eine additionelle Wirkung erzielen. Ich verweise hier nur auf meine Versuche 1 und 9, bei denen als Vehikel Olivenöl, sowie auf die Versuche 8 und 16, bei denen als Vehikel Aq. destill. verwendet wurde. Bei letzteren sind die Proliferationen bedeutend schwächer ausgefallen als bei den Versuchen 1 und 9. Wacker und Schmincke geben ja selbst zu, daß epithelanregende Substanzen in fettiger oder öliger Lösung besser wirken als in wässeriger.

Nach Greischers Untersuchungen aus dem Borstschen Institut kommt den injizierten Stoffen die ausschlaggebende Rolle zu; ihre Wirkungsweise ist an einen längeren Kontakt mit den Epithelien gebunden. Zirkulationsveränderungen spielen nur insofern bei der Epithelwucherung mit eine Rolle, als sie eine längere oder kürzere Einwirkungsdauer der injizierten Substanzen auf das Epithel des Injektionsortes ermöglichen. Bei venöser Hyperämie kann von einer unterstützenden, nicht ursächlichen Wirkung derselben gesprochen werden. Wenn auch A. W. Meyer in der Zirkulationsstörung ein ursächliches Moment für die Proliferation des Epithels sieht und nach dieser Richtung vielleicht zn einseitig diesen Faktor hervorhebt, so gebührt doch A. W. Meyer das Verdienst, auf die Bedeutung der Zirkulationsstörung zuerst hingewiesen zu haben.

Bei meinen Versuchen 7 und 15 erhielt ich nach Unterbindung der Arterie und Vene an der Ohrwurzel und nachfolgender Injektion von Scharlach- oder Brillantrotöl zuerst ein sehr starkes Ödem des ganzen Ohres, die Wucherungen waren bedeutend stärker als bei den Versuchen ohne Unterbindung der Gefäße. Für gewisse Fälle von Ulcus cruris mit schweren Zirkulationsstörungen und chronischen Entzündungen kommen manchmal hyperkeratotische und verruköse Plaques zur Beobachtung (Nobl). Für solche Formen dürfte die Meyersche Ansicht wohl noch am ehesten Geltung haben.

Meine eigenen Versuche haben mich gelehrt, daß zweifelsohne der chemische Reiz den wichtigsten Faktor abgibt, der das Epithel nach subkutaner Injektion von Anilinfarbstoffemulsionen zur Proliferation bringt, aber auch dem als Vehikel



benützten Olivenöl kann nach meinen Versuchsresultaten eine Einwirkung nicht abgesprochen werden. Dazu kommen noch eine Reihe anderer Faktoren, wie Zirkulationstörung und Entzündung (Meyer), anatomische Beschaffenheit der Injektionsstelle (Stahr), kurzum ein Komplex von Ursachen (Benthin), welche man zur Erklärung der Wucherungen anzuführen genötigt ist.

Ich halte in Übereinstimmung mit Fischer, Stoeber, Rutschinski, Benthin, Mori Haga u. a. nach meinen Versuchen für den auslösenden Faktor den chemischen Reiz der injizierten Substanzen. Über die Wirkungsweise des ursächlichen Momentes, d. i. der primären Auslösung des Wachstums (Borst) kann ich auf Grund meiner Versuche keine präzise Erklärung abgeben.

Für das Krebsproblem bedeuten diese Versuche insoferne eine wertvolle Stütze, als sie uns zeigen, welche Rolle der chemische Reiz im allgemeinen spielt, ferner daß es gelingt, histologisch Bilder zu erzielen, welche dem Krebs ähnliche Bilder vortäuschen. Schon aus diesem Grunde, ohne aus den vorhin angeführten Tatsachen für das Krebsproblem irgendwelche Schlüsse zu ziehen, sind die Fischerschen Versuche als bedeutsame, biologische Experimente auf dem Gebiete der Chemotaxis aufzufassen (Wolff).

Im folgenden möchte ich einige Worte über den Begriff „atypische Epithelwucherung" anfügen. Mit diesem Namen bezeichnet C. Friedländer (zit. nach Marchand) die an allen Oberflächen- und Drüsen-Epithelien, besonders häufig an der Epidermis vorkommende Bildung unregelmäßiger, oft verästelter Zapfen, welche sich in die Unterlage hinein erstrecken. Nach Wolff (l. cfr. II. Bd. p. 54) ist die atypische Epithelwucherung nur ein anatomischer Begriff und erklärt in keiner Weise die Krebsgenese, da atypische Epithelwucherungen bei den mannigfachsten Reizzuständen vorkommen! Es fehlt eben noch ein unbekannter Faktor, der die atypische Epithelwucherung zur Kresbildung führt.

Bei meinen Beschreibungen habe ich die Bezeichnung „atypische Epithelwucherung" durch die nichts präjudizierende

„pathologische" ersetzt. Besteht doch bei allen diesen Versuchen eine vermehrte Epithelproliferation, da darf es uns nicht wundernehmen, wenn wir bei den unregelmäßig verbreiterten und verlängerten Epithelzapfen Bilder antreffen, welche durch das Vorkommen von Epithelinseln und Hornperlen als epitheliomähnliche anzusprechen wären. Das wichtigste Argument, das gegen die Bezeichnung „atypische Epithelproliferation", wie wir sie beim Epitheliom antreffen, ganz abgesehen von dem Fehlen der Malignität, anzuführen ist, besteht in dem Fehlen der Anaplasie der Zellen.

Bei dem von mir beobachteten Fall IV von papillomähnlichen Knötchen an der Haut nach Einwirkung von pulverförmigen, trockenen Anilinfarbstoffen konnte ich keinen Übergang in Karzinom beobachten. Diese maulbeerähnlichen Gebilde können sich auch spontan oder unter wenig eingreifender Therapie zurückbilden. Letztere Tatsache stimmt auch mit den experimentell erzeugten Knötchen und epitheliomähnlichen Wucherungen nach Einreibungen und Injektion von Anilinfarbstoffen überein.

Bei den Injektionsversuchen mit Anilinfarbstoffen kann man nach meinen Versuchen schon durch den histologischen Befund zwei parallel verlaufende Vorgänge unterscheiden: 1. die Farbstoffemulsion allein veranlaßt die pathologische Epithelproliferation und die Vergrößerung der Talgdrüsen; 2. die den Farbstoffen beigemengten Kristalle, die nur in sehr geringem Maße chemisch (Tonerdehydrat,[1]) fast ausschließlich mechanisch (Tonerdehydrat, Bariumsulfat) wirken, rufen hauptsächlich entzündliche Erscheinungen hervor und stehen wahrscheinlich zur Bildung der Fremdkörper- und Riesenzellen in ursächlicher Beziehung. Zu gleichen Resultaten gelangte auch Rutschinski (1910).

Bei der proliferierenden Wirkung der Farbstoff-Emulsion sind wiederum zwei Faktoren beteiligt: 1. die Wirkung des Anilinfarbstoffs, 2. die des Olivenöls. Daher ist es notwendig, wie ich bereits früher auseinandergesetzt habe, bei der Prüfung einer Substanz auf

[1]) Die Wirkung von Tonerdehydrat auf das Gewebe der Kutis ist ähnlich der des Aleuronats (chemisch und mechanisch).



ihre proliferationsanregende Wirkung dieselbe nicht in Olivenöl, sondern in Wasser suspendiert zu injizieren. Nur unter der Bedingung, daß die in Olivenöl aufgelösten Farbstoffe nicht länger als zwei Wochen an Ort und Stelle liegen bleiben, können wir das Olivenöl als Vehikel benutzen, weil bei dieser kurzen Versuchsdauer das proliferierende Moment des Olivenöls nicht zur Entfaltung kommt.

Will man nun aus einem histologischen Bild einen Rückschluß auf die zur Prüfung verwendeten Stoffe ziehen, so muß man sich vor gewissen Irrtümern in acht nehmen. Finden wir z. B. in einem histologischen Präparat Epithelzysten, die je nach der Schnittserie mit dem verbreiterten und proliferierten Rete Malpighii zusammenhängen oder nicht, so sind folgende Momente zu überlegen:

Von einer traumatischen Epithelzystenbildung, bedingt durch Verschleppung von Epithelnestern in die Tiefe beim Einstich der Nadel, kann ich nicht gut sprechen, weil ich für diese Entstehungsart der Epithelzysten keine Beweise anführen kann. Nach meinen Versuchen ist es feststehend und zwar durch genaue Verfolgung der Schnittserien, daß sich die eine Art von Epithelzysten durch Exfoliierung des Abszesses bis zum Rete Malpighii und nachfolgender Epithelisierung entwickelt, die andere Art von Epithelzysten von den Haarbälgen oder Haarwurzelscheiden ihren Ausgang nimmt. Von solchen Zysten sind jene zu unterscheiden, die sich nach Durchbruch einer durch Injektion von Farbstoffemulsion entstandenen Quaddel oder eines Abszesses entwickeln, wobei es nachträglich zu einer Epithelisierung von den Wundrändern her gekommen war.

Außer der chemisch wirkenden Komponente der Farbstoffe haben wir bei diesen auch noch die mechanische in Betracht zu ziehen. Zur Zeit bin ich mit einer Reihe von Untersuchungen beschäftigt, die sich auf die Größe der mechanischen Komponente verschiedener Agentien beziehen, über deren Resultate ich in einer besonderen Arbeit berichten werde. Diese Versuche mit Injektion von Glasstaub, Bolus alba, Carbo animalis, Tonerdehydrat, Bariumsulfat in verschiedenen Vehikeln, Öl, Wasser usw. suspen-

diert, schließen sich den Untersuchungen von Marchand, Ribbert, Podwyssozki, Alexander Fraenkel, Fuerst E., Werner, R., Rutschinski, Deton, Greischer u. a. an. Auch habe ich vor, über das Vorkommen sowie die Genese der Fremdkörper- und Riesenzellen in dieser Richtung Versuche anzustellen.

Hier sei nur kurz darauf hingewiesen, daß sich Fremdkörper- und Riesenzellen nach subkutaner Injektion von Scharlachöl in die innere Ohrfläche in der Kutis finden und letztere als Fremdkörper-Riesenzellen aufzufassen sind. Entsprechend dem geringeren Gehalte des Scharlachrots an beigemengten Kristallen ist auch die Zahl der Fremdkörper- und Riesenzellen bei den Scharlachölversuchen geringer als bei Brillantrot. Bei letzterem finden sich entsprechend der großen Zahl von Kristallen massenhafte Fremdkörperzellen im Gewebe. Sie haben eine graugelbe Farbe, sind vakuolisiert, das Protoplasma erscheint bei Untersuchung mit der Immersionslinse granuliert infolge der phagozytierten Kristalle, außerdem findet sich ein großer randständiger Kern. Diese Zellen färben sich im Gefrierschnitt sowohl mit Hämatoxylin-Sudan als auch mit Osmium, geben also die charakteristische Fettreaktion.

Wir bekommen aber auch Riesenzellen im Gewebe nach Injektion von reinem, sterilisiertem und reinem, nicht sterilisiertem Olivenöl; auch diese Riesenzellen- sowie die Fettkörnchenzellen geben die Fettfärbung mit Osmium, Sudan III usw. Die Frage, ob und durch welche Art von Reizen dieselben entstehen, sowie über die Genese der Riesenzellen, gehören gleichfalls in das Gebiet der in einer anderen Arbeit zu besprechenden Untersuchungen.

Sowohl nach Einreibung von Anilinfarbstoffen auf die Ohrinnenfläche, als auch durch subkutane Injektion von Farbstoffemulsion bekamen wir nahezu analoge Bilder in bezug auf die Epithelwucherung, die als epitheliom- resp. trichoepitheliom-ähnliche Veränderungen zu bezeichnen sind. Wenn man diese experimentell erzeugten Gebilde — wie ich schon wiederholt und ausdrücklich bemerkte — nicht als maligne Neoplasmen, sondern lediglich als Gewebsprolife-



rationen entzündlicher Natur, hervorgerufen durch einen chemischen Reiz, anspricht, so ist doch die Tatsache auffallend, daß sowohl bei Einwirkung von außen — Einreibung — als auch bei Einwirkung von innen — subkutane Injektion von der Kutis her — durch ein und denselben chemischen Reiz histologisch die gleichen Bilder erzeugt werden.

Ribbert konnte kleine, aber typische papilläre Auswüchse an der Innenfläche der Kaninchenlippe dadurch erzeugen, daß er an bestimmten Stellen wiederholt die sich immer wieder regenerierende Epitheldecke bis zum Bluten abkratzte und dann schließlich heilen ließ. Stahr, der — wie bereits erwähnt — die Versuche Fischers und Ribberts einer Nachprüfung unterzog, kommt zu dem Schlusse, daß nicht nur ein „Reiz", sondern ein Komplex von Ursachen, unter denen die anatomische Beschaffenheit der Gegend eine große Rolle spielt, das Plattenepithel zur Proliferation gebracht hat.

Bezüglich der Ätiologie der Proliferation äußert sich Fuerst dahin: „Die hypertrophischen und hyperplastischen Prozesse sind nicht sowohl bedingt durch die formative Wirksamkeit des thermischen oder chemischen Reizes, als vielmehr durch primäre Gewebsläsion, und gehören in das Gebiet der exzessiven Regeneration." Nach O. Hertwig sind die Untersuchungen über (positiven und negativen) Chemotropismus von großer Bedeutung auch für das Verständnis vieler Vorgänge im Körper der Wirbeltiere und des Menschen. R. Werner, der die Angaben Fuersts über die wachstumsbefördernde Wirkung des Äthersprays nachprüfte, kommt zu dem Ergebnis, daß das Kältetrauma auf die Gewebe als Entzündungsreiz wirkt.

Aus diesen Mitteilungen Ribberts, Stahrs usw. wie auch aus meinen Versuchsresultaten geht demnach hervor, daß Reize verschiedener Art die gleichen Veränderungen hervorrufen.

4. Welche Ausblicke gewähren meine Versuche für die ätiologische und klinische Auffassung einiger Dermatosen?

Ich habe bei meinen Einreibungs- und Injektions-Versuchen bei Kaninchen auf die Ähnlichkeit des klinischen und histologischen Bildes mit dem bei Keratosis follicularis



(Lichen pilaris) beim Menschen auftretenden Krankheitsbilde des öftern hingewiesen.

Bei der äußeren Einwirkung geben die Farbstoffe den Reiz für die starke Wucherung des Stratum corneum in den Follikeln ab. Aus diesen ragen dann die einzelnen Zapfen, die der Hautoberfläche ein reibeisenähnliches Aussehen verleihen, hervor. Außer dieser exogenen Entstehungsart der Keratosis follicularis-ähnlichen Veränderungen kommt experimentell noch die subkutane in Betracht, welche wahrscheinlich durch die Diffundierung der Farbstoffemulsion vom Depot der Injektionsstelle zu den Follikeln entsteht. Kristalle ließen sich in der Nähe der Follikel nicht nachweisen.

Die in der Pubertätszeit bei beiden Geschlechtern sich entwickelnde Dermatose hat ihren Sitz an der hinteren und äußeren Fläche der Oberarme und an der vorderen und äußeren der Oberschenkel, an der Haut der Hinterbacken und der Waden. Es sind kleine, stecknadelkopfgroße, trockene, hornartige, über den Mündungen der Haarfollikel sitzende Knötchen, nach deren Abkratzen ein zusammengerolltes Lanugohaar zum Vorschein kommt, und welche der Haut eine eigentümlich rauhe, trockene Beschaffenheit verleihen.

Da Anilinfarbstoffe bei subkutaner Injektion dieselbe Wirkung auf das Epithel ausüben wie Eiweißfäulnisprodukte (Indol, Skatol usw.) und wie fettige und ölige Substanzen, so wäre die Vermutung denkbar, daß die Ursache des Auftretens der Keratosis follicularis in der Pubertätszeit beim Menschen jene Hormone sein dürften, die wir vielleicht auf den protektiven Einfluß der Keimdrüse beziehen könnten.

Hier möchte ich nur in Parenthese anführen, daß nach den Farbstoffversuchen die Möglichkeit ins Auge zu fassen und durch entsprechende Versuche zu erhärten wäre, ob nicht auch das melanotische Naevuspigment[1]) die Fähigkeit hat, Zellwucherungen anzuregen.

---

[1]) v. Zumbusch hat in einer Arbeit aus dem chemischen Univ.-Institut in Wien (Hofrat E. Ludwig) „Beiträge zur Charakterisierung



Sowohl bei den Einreibungs- als auch Injektions-Versuchen habe ich die Vergrößerung der Talgdrüsen besonders hervorgehoben und gleichzeitig erwähnt, daß die Talgdrüsen, die anfänglich noch gut zu erkennen sind, allmählich in der Epithelwucherung aufgehen (Stoeber). Zuerst werden die Ausführungsgänge durch Wucherung des dieselben auskleidenden Epithels zu verdickten, plumpen Epithelzapfen, an deren Ende noch gut erhaltene, körnige Zellen des Drüsenkörpers sitzen. Letztere schwinden auch und gehen in der allgemeinen Wucherung auf, darauf bildet sich in den zentralen Partien Verhornung der Zellen aus, und zuletzt kann eine mit Hornmasse erfüllte Zyste resultieren.

Meine Versuche mit reinem, sterilisiertem und nicht sterilisiertem Olivenöl, sowie die von Wacker und Schmincke mit verschiedenen fettigen und öligen Stoffen ausgeführten Untersuchungen haben nun in eindeutiger Weise gezeigt, daß es mit diesen Stoffen zu analogen Proliferationen des Epithels, sowie zur Vergrößerung der Talgdrüsen kommt, wie nach Injektion von Farbstoffemulsion.

Diese Versuche von Wacker und Schmincke sowie meine Versuche geben vielleicht für die ätiologische Auffassung des Rhinophyma einen Wegweiser ab. Die meisten Autoren nehmen in der Ätiologie des Rhinophyma einen Komplex von ursächlichen Momenten an.

Dohi hat im Jahre 1896 in einer histologischen und klinischen Studie aus dem Institute Paltauf darauf hingewiesen, daß das Rhinophyma eine Krankheitsform darstellt, die in Erweiterung und Neubildung der Gefäße, Neubildung des Bindegewebes, Hypertrophie der Talgdrüsen ihre wesentlichen Momente findet. Welcher von diesen Prozessen aber der primäre, welche die sekundären sind, oder was überhaupt die Ursachen des Leidens ausmacht, darüber scheinen die Ansichten nicht ganz einig zu sein. Nach Dohis histologischen Untersuchungen

---

des Sarkommelanins vom Menschen" geliefert. Sigmund Fränkel hat in seinem Vortrage „Zur Chemie des Karzinoms" auf die Untersuchungen H. Eppingers „Über Melanurie" hingewiesen. Diesem Autor gelang es bei einem Falle von Melanosarkom, welcher die Erscheinungen der Melanurie zeigte, das Melanogen, das sich als ein Abbauprodukt des Tryptophans darstellt, zu isolieren.

Hneck, Werner. Pigmenstudien. Ziegler Beiträge. Bd. LIV.



betreffen die hauptsächlichsten Veränderungen die Gefäße, das Kutisgewebe und die Drüsen; sie sind teils vegetativer und nutritiver Natur, teils sind es entzündliche Prozesse akuten und chronischen Verlaufs.

Diese histologischen Befunde stehen, wie Dohi ausführt, mit der von Kaposi vertretenen Anschauung von der primären Angioneurose (vegetative Störung) und den daraus hervorgehenden Ernährungsstörungen, die sich durch Hypersekretion und atypische Degeneration der Sekrete (verschieden fettige und keratinöse Umwandlung der Zellen), weiters in Hypersekretion und Hypertrophie der Talgdrüsen, in Zunahme des Bindegewebes durch Induration, in chronischem Ödem und endlich auch in Neubildung offenbaren, im Einklange.

Bekanntlich finden wir beim klinischen Bilde des Rhinophyma, der Pfundnase, die Acne rosacea als Vorstadium, die schon klinisch den Ausdruck der lokalen Entzündung und Zirkulationsstörung darstellt. Außer diesen beiden Momenten kommt auf Grund meiner Versuche mit reinem, nicht sterilisiertem und reinem sterilisiertem Olivenöl und auf Grund der Versuche von Wacker und Schmincke mit fettigen und öligen Substanzen die Proliferationsfähigkeit der Talgdrüsen bei Einwirkung der genannten Fette und Öle als veranlassendes Moment hinzu. Es wäre ja möglich, daß bei der Pathogenese des Rhinophyma die Sebummassen gleichfalls für die Vergrößerung sowie überhaupt für die Proliferation der Talgdrüsen einen Reiz abgeben. Ob nun die Sebummasen zersetzt werden oder nicht, ob die Flaschenbazillen hiebei eine Rolle spielen oder nicht, oder ob die gesteigerte Sekretion erst sekundär infolge der lokalen Entzündung und Zirkulationsstörung in die Erscheinung tritt, die Beantwortung dieser Frage soll meinen weiteren experimentellen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Weiters ist noch die Frage zu prüfen, ob vereiterte Atherome durch ihren Inhalt tatsächlich für eine Epithelproliferation bis zur krebsigen Umwandlung verantwortlich zu machen sind (Fall Kerl aus der Klinik Riehl).

Haben Wacker und Schmincke in der komplexen



Ursache der Wachstumsanregung durch ihre verdienstvollen Experimente die Lipoidlöslichkeit der Substanzen, welche die Epithelproliferation anregen, gefunden, so mußte ich nach meinen Versuchen unabhängig von den genannten Autoren dem reinen, nicht sterilisierten und reinen, sterilisierten Olivenöl gleichfalls eine ziemlich beträchtliche, proliferierende Wirkung auf das Epithel und die Talgdrüsen zu erkennen.

Erst wenn es gelungen ist, bemerken Wacker und Schmincke (l. c.), die Wirkung dieser Stoffe genauer zu ergründen, kann an eine Beantwortung der zweiten Frage, inwieweit solche Stoffe genetisch beim Karzinom beteiligt sind, und ob so die experimentell erzeugten Epithelwucherungen mit Karzinomwucherungen Wesensgemeinschaft haben, herangegangen werden.

Die Hoffnung, diese komplizierten Fragen einer definitiven Klärung entgegenzuführen, ist nach Wacker und Schmincke von vornherein sehr gering, da es schwer gelingen wird, die Verhältnisse, wie sie für die Karzinomgenese bei Menschen maßgebend sein mögen, im Tierexperiment auch nur annähernd nachzuahmen.

Zusammenfassung.

In dieser zweiten Versuchsreihe wurden die Versuche B. Fischers mit subkutaner Injektion von Scharlachöl in das Kaninchenohr nachgeprüft und die Erzeugung pathologischer Epithelwucherungen durch Scharlachöl-injektionen bestätigt. Die gleichen Resultate (epitheliom-, tricho-epitheliom- oder Keratosis follikularis-ähnliche Bilder) erhielt ich mit chemisch dem Scharlachrot nicht analog konstituierten Anilinfarbstoffen, so daß ich, in Übereinstimmung mit anderen Autoren, dem Scharlachrot allein keine spezifische Wirkung auf das Epithel zuschreiben kann.

Stoeber und Wacker gelang es mit Eiweißfäulnis-produkten (Naphthylamin, Skatol, Indol usw.), Wacker und Schmincke mit verschiedenartigen öligen und fettigen Substanzen, Epithelwucherungen zu erzeugen, während ich mit Injektionen von reinem, nicht sterilisiertem

und reinem, sterilisiertem Olivenöl — im Gegensatz zu Wacker und Schmincke — ein positives Resultat erzielte.

Literatur.

1. Aschoff, L. Pathologische Anatomie, ein Lehrbuch für Stustierende und Ärzte. Gustav Fischer. Jena 1911. I. Bd. 2. Aufl. p. 557. — 2. Askanazy, M. Die Resultate der experimentellen Forschung über teratoide Geschwülste. Wiener med. Wochenschr. 1909. Nr. 43. (Mit ausführlicher Literatur.) — 3. Auspitz, H. Über die Verhältnisse der Oberhaut zur Papillarschicht, insbesondere bei pathologischen Zuständen der Haut. Arch. f. Derm. u. Syph 1870. p. 25 u. 57. — 4. Benthin, Walther. Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Zeitschr. für Krebsforschung. 1911. II. Bd. 2. Heft. p. 227. — 5. Borst, Max. Die Lehre von den Geschwülsten mit einem mikroskopischen Atlas. 1902. Wiesbaden. Verlag von J. F. Bergmann. I. Band. p. 80. II. Band. p. 519. — 6. Derselbe. Atypische Epithelwucherungen. Physikal.-med. Ges. in Würzburg. Sitzung vom 27. Februar 1910. Ref. in der Deutschen med. Wochenschrift. 1910. Nr. 34. p. 1586. — 7. Borissow, P. Über die chemotaktische Wirkung verschiedener Substanzen auf amöboide Zellen und ihren Einfluß auf die Zusammensetzung des entzündlichen Exsudates. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie und allgemeinen Pathologie. 1894. Bd. XVI. p. 432. — 8. Brosch, Anton. Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenesis und Histogenesis der malignen Geschwülste. Virchows Arch. f. path. Anatomie u. Phys. und f. klin. Medizin. 1900. Bd. CLXII. p. 32. — 9. Czerny, V. II. Pariser internationaler Krebs-Kongreß. Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 44. — 10. Deton, Willy. Künstliche Riesenzellengranulome. Zeitschr. f. Krebsforschung. 1911. II. Bd. 2. Heft. p. 224. — 11. Dohi. Ein Beitrag zur Kenntnis des Rhinophyma. (Histologische u. klinische Studie.) Arch. f. Derm. u. Syph. 1896. Bd. XXXVII. p. 361. — 12. Eppinger, Hans. Über Melanurie. Biochemische Zeitschr. 1910. Bd. XXVIII. p. 181. — 13. Fischer, Bernhard. Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 42. — 14. Fraenkel, Alexander. Das Problem der Krebskrankheit. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 10. — 15. Fränkel, Sigmund. Zur Chemie des Karzinoms. Wiener klin. Woch. 1912. Nr. 27. p. 1041. — 16. Freund, Paula. Über experimentelle Erzeugung teratoider Tumoren bei der weißen Ratte. Zieglers Beiträge. 1911. Bd. LI. p. 490. — 17. Fürst. Über die Veränderungen des Epithels durch leichte Wärme- und Kältewirkungen beim Menschen und Säugetier. Zugleich ein Beitrag zur Theorie der Riesenzellen. Zieglers Beiträge. Bd. XXIV. p. 415—457. — 18. Geipel. Demonstration mikroskopischer Präparate. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden. Sitzung vom 9. März 1907. Ref. Münch. med. Woch. 1907. Nr. 20. p. 1057. — 19. Greischer, S. Experimentelle atypische Epithelwucherungen auf dem Boden von Zirkulationsstörung. Zeitschr. f. Krebsforschung. 1911. Bd. I. H. 1. p. 113. — 20. Herxheimer, G. und Reinke, F. Allgemeines zur Geschwulstlehre; insbesondere über Wesen und Genese des Karzinoms. In Lubarsch-Ostertag. 1909. XIII. Jahrg. II. Abt. p. 356. (Mit ausführlicher Literatur.) — 21. Jaeger, Alfred. Die Ursache der Krebserkrankung. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 50. — 22. Jores, L. Über Art und Zustandekommen der von B. Fischer mittels „Scharlachöl" erzeugten Epithelwucherungen. Münch. med. Woch. 1907. Nr. 18. p. 879. — 23. Kaufmann, Eduard. Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie für Studierende und Ärzte. IV. neu bearbeitete und vermehrte Auflage. Berlin. Verlag von Georg Reimer. 1907.



p. 906. — 24. Kaufmann, E. Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Med. Gesellschaft in Göttingen. 8. 22. III. 1912. Ref. Deutsche medizin. Woch. 1912. Nr. 28. p. 1358. — 25. Kerl, W. Demonstration eines Falles von multiplen Atheromen (Plattenepithelkarzinom auf Grund eines erweichten Atheroms). Wiener derm. Gesellsch. Sitzung vom 17. Mai 1911. Wiener klin. Woch. 1911. Nr. 39. p. 1381. — 26. Kraus, R., Graff, E. von, Ranzi, E. Über neuere serologische Methoden zur Diagnose maligner Tumoren. Wiener klin. Woch. 1911. Nr. 28. — 27. Leber, Th. Über die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Fortschritte der Medizin. 1888. Nr. 12. p. 460. — 28. Lubarsch, O. Allgemeine Biologie und Pathologie. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. Jahrg. 1910. 1. H. Januar. p. 37. — 29. Marchand, F. Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Ein Beitrag zur Lehre von der entzündlichen Gewebsneubildung. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie. Gustav Fischer, Jena 1889. Bd. IV. p. 1. — 30. Derselbe. Der Prozeß der Wundheilung mit Einheilung der Transplantation. Stuttgart. Verlag von Ferd. Enke. Deutsche Chirurgie. 1901. Lieferung 16. p. 164. — 31. Masaygasu Miyahara. Zur Frage der atypischen Epithelwucherungen beim Lupus und ihre Beziehungen zum Karzinom. Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie. 1911. IX. Band. 2. Heft. — 32. Maximow, Alexander. Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie. 1902. V. Suppl.-Band. (Mit ausführlicher Literatur.) — 33. Mori, Takeyoshi. Experimentelle Untersuchungen über die Genese atypischer Epithelwucherungen. Virchows Arch. 1912. Bd. CCVIII. p. 333. — 34. Orth, Johannes. Rückblicke. Virchows Arch. 1910. Bd. CC. p. 1. — 35. Paltauf, R. Die klinische Diagnostik des Krebses. Referat, erstattet auf der II. internationalen Krebskonferenz zu Paris. 1.—5. Oktober 1910. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 46. p. 1623. — 36. Podwyssozki, W. Zur Frage über die formativen Reize. Riesenzellengranulome durch Kieselguhr hervorgerufen. Zieglers Beiträge. 1909. Bd. XLVII. p. 270. — 37. Ribbert, H. Geschwulstlehre für Ärzte und Studierende. Bonn, Verlag von Friedrich Cohen. 1904. p. 349. — 38. Derselbe. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der allgemeinen pathologischen Anatomie. II. vermehrte und verbesserte Auflage. Leipzig 1905. p. 387. — 39. Derselbe. Das Karzinom des Menschen. Bonn 1911. — 40. Ritter. Atypische Epithelwucherungen, die durch Injektion von Scharlachöl am Kaninchenohr hervorgerufen sind. Medizinischer Verein Greifswald. Sitzung vom 10. Dez. 1906. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 11. p. 542. — 41. Rohrbach, R. Über eine hochgradige atypische Epithelwucherung bei Syphilis. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 13. — 42. Rokitansky, Carl. Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 3. umgearbeitete Auflage. Wien 1855. Wilh. Braumüller. Bd. I. p. 170. — 43. Rutschinski. Zur Frage über experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Russky Wratsch. 1910. Nr. 23. p. 794. Zit. nach Greischer. — 44. Derselbe. Beitrag zur Frage von der Ätiologie der experimentellen Proliferation des Epithelgewebes. Ibid. 1910. Nr. 51. Zit. bei Greischer. — 45. Samuel, S. Entzündung. Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse der allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie. II. Abteil. p. 72 ff. (Mit ausführlicher Literatur.) — 46. Scheltema, J. J. Über die Veränderungen im Unterhautbindegewebe bei der Entzündung. Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 27. p. 461. — 47. Schmaus, H. Grundriß der path. Anatomie. VII. neu bearbeitete Auflage. Wiesbaden, Verlag von J. F. Bergmann. 1904. p. 718. — 48. Schmincke, A. Experimentelle Untersuchungen zum Geschwulstproblem. Ärztlicher Verein München. Sitzung vom 12. Juli 1911. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 48. p. 2586. — 49. Schrei-

ber, L. und Wengler. Über die Wirkungen des Scharlachöls auf die Netzhaut. Mitosenbildung der Ganglienzellen. Naturhistorisch-medizinischer Verein zu Heidelberg. Sitzung vom 28. Juli 1908. Ref. Münch. medizin. Wochenschr. 1908. Nr. 35. p. 1854. — 50. Seckel. Über experimentell erzeugte atypische Epithelwucherungen. Naturwissenschaftl.-med. Ges. zu Jena. Sektion für Heilkunde. Sitzung vom 29. Novbr. 1907. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 4. p. 199. — 51. Stahr, Hermann. Atypische Epithelwucherung und Karzinom. Nachprüfung und Bewertung der Experimente von B. Fischer, Bonn. Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 24. p. 1178. — 52. Stoeber, Hans. Experimentelle Untersuchungen über die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschrift. 1909. Nr. 3. — 53. Derselbe. Die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen durch Injektion von Scharlachrot und Amidoazotoluolöl in das subkutane Gewebe des Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 14. — 54. Stoeber, H. und Wacker, L. Ein weiterer Beitrag zur Erzeugung atypischer Epithelwucherungen mit Eiweißfäulnisprodukten. Münch. medizin. Wochenschr. 1910. Nr. 18. — 55. Tietze, A. Epithelwachstum. Med. Sektion der schles. Ges. für vaterländ. Kultur zu Breslau. 16. Dezember 1910. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 6. — 56. Unna, P. G. Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. Verlag von Aug. Hirschwald. — 57. Wacker, L. und Schmincke. A. Experimentelle Untersuchungen zur kausalen Genese atypischer Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 30 und 31. — 58. Werner, R. Experimentelle Epithelstudien. Über Wachstum, Regeneration, Amitosen- und Riesenzellenbildung des Epithels. Beiträge zur klin. Chirurgie. 1902. Bd. XXXIV. p. 1. — 59. Derselbe. Über den Einfluß des Scharlachrotes auf Mäusetumoren. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 44. p. 2267. — 60. Wessely, K. Über die Wirkung des Scharlachöls auf die menschliche Epidermis. (Selbstversuch.) Med. Klinik. 1910. Nr. 10. — 61. Derselbe. Scharlachölversuche beim Affen. Sitzung der physik.-mediz. Ges. zu Würzburg vom 3. März 1910. Ref. Münch. mediz. Wochenschr. 1910. Nr. 13 und Deutsche medizinische Wochenschr. 1910. Nr. 35. p. 1640. — 62. Wolff, J. Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart. G. Fischer, Jena. 1911. I. u. II. Teil. — 63. Wyss, M. Oskar. Zur Wirkungsweise der Scharlachöl-Injektionen B. Fischers bei Erzeugung karzinomähnlicher Epithelwucherungen. Münch. medizin. Wochenschr. 1907. Nr. 32. p. 1576. — 64. Derselbe. Zur Entstehung des Röntgenkarzinoms der Haut und zur Entstehung des Karzinoms im allgemeinen. Beiträge z. klin. Chirurgie. Bd. XLIX. p. 185. — 65. Derselbe. Zur Entstehung primärer Karzinome. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. XCIII. p. 537. — 66. Ziegler, Ernst. Allgemeine Pathologie. Jena. Verlag von Gustav Fischer. 1895 und 1902. p. 336 ff. — 67. Derselbe. Lehrbuch der speziellen path. Anatomie. X. neu bearbeitete Aufl. Jena. Verlag von Gustav Fischer. 1902. p. 479. — 68. Zumbusch, L. v. Beiträge zur Charakterisierung des Sarkommelanins vom Menschen. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiolog. Chemie. 1902. Bd. XXXVI. p. 511.

III. Teil.

Therapeutische (externe) Anwendung von Anilinfarbstoffen.

1. Bisherige therapeutische Mitteilungen aus der Literatur.
2. Therapeutische Anwendung von 10% Brillantrot-, Gelblicht-, Grünerlack-, Krapplack-Salbe und -Pulver zur Behandlung von granulierenden Wunden, Brandwunden II. und III. Grades, Ulcera crusis, skrophulösen Geschwüren, exulzerierten Gummen usw.
3. Zusammenfassung der Resultate.
4. Literatur.



Fischer sprach schon 1906 den Gedanken aus, daß diese epithelproliferierende Eigenschaft des Scharlachrots sich ev. praktisch verwerten lassen könne.

Im Jahre 1908 berichtete als Erster Schmieden aus der Bierschen Klinik in Berlin über klinische Erfahrungen, die er, Fischers Anregung folgend, mit einer 8% Scharlachrot-Salbe[1])[2]) bei der Überhäutung granulierender Flächen gemacht hatte. Das Scharlachrot wurde als 8% Salbe appliziert. Nach der von Krajča empfohlenen Bereitungsweise: Rp. Scharlachrot 0·8 *g*, tere cum oleo chlorof. usque ad solut., adde vaseline 100·0 *g*. Schmieden konnte nach Anwendung von Scharlachrot-Salbe die Bildung von sehr dicken Epitheldecken beobachten. Auch im mikroskopischen Bilde konnte Schmieden das neugebildete Epithel besichtigen. Das Epithel ist kräftig und sieht absolut wie die normale Oberhaut aus, alle Schichten sind darin nachweisbar. Das mikroskopische Bild bestätigt also die klinische Beobachtung, daß es sich um ein sehr lebensfähiges Epithel handelt. Schmieden ist der Ansicht, daß die Scharlachrot-Salbe ein nützliches Hilfsmittel ist, um gereinigte, granulierende Flächen fest zu verschließen, wenn aus irgend einem Grunde die Transplantation nicht am Platze ist.

Bei Anwendung der Scharlachrot-Salbe ist zu beachten, daß die Salbe messerrückendick auf Mull aufgestrichen, auf das Geschwür aufgelegt und mit einer Kallikotbinde festgebunden wird. Die dem Geschwür unmittelbar benachbarten Hautanteile werden mit Zinkpaste bestrichen, um Reizungen dieser Zone möglichst zu vermeiden. Der Scharlachrot-Verband soll nie länger als 24 Stunden liegen bleiben, da sonst leicht gangränöser Zerfall des neugebildeten Epithels, der Granulationen und der Randzone der Haut eintreten kann. Es ist gut, Scharlachrot-Salbe mit indifferenter Salbe (3% Bor-Lanolin-Salbe) abzuwechseln, namentlich wenn stärkere Reizung der Geschwürsfläche aufgetreten war. Oder es kann die entzündliche Rötung der Umgebung des Geschwürs so stark sein, daß nach Applikation der Scharlachrot-Salbe Umschläge mit Burrowscher Lösung (1 Teil Burrow zu 10 Teilen Wasser) indiziert sind. Nach Applikation der Scharlachrot-Salbe erhalten die Granulationen nach 24 Stunden ein grau-weißes Aussehen, als Zeichen der Reizung, während vom Rande her sich oft schon nach Ablauf der ersten 24 Stunden ein frischer Epithelsaum zu bilden beginnt. Während der periphere Epithel-

---

[1]) Henry, H. M., Lyle-New-York, berichtet in Medical Record vom 16. Nov. 1912 über einen Fall von Scharlachrot-Intoxikation, der eine 50jährige Frau mit schweren Verbrennungen der Brust betrifft. Nach diesem Autor kann die Scharlachrotsalbe, wenn sie auf größere Partien epithelentblößter Hautoberfläche appliziert wird, resorbiert werden und Vergiftungserscheinungen machen, die sich in Erbrechen, krampfartigen Leibschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Zyanose, Herabsetzung der Pulsspannung, Temperatursteigerung usw. äußern können.

[2]) Dobrowolskaja, Heilwirkung des Scharlachrots bei granulierenden Wunden. Russki Wratsch. 1912. Bd. LIV. p. 1869. Ref. Mediz. Klinik 1913. Nr. 12. p. 470.



saum sich von einem Tage zum andern sichtlich verbreitert, treten nach Morawetz häufig im Zentrum der granulierenden Fläche Epithelinseln auf, die, rasch wachsend, sich mit der peripheren Epithelzone vereinigen. So kommt die vollkommene Deckung des Krankheitsherdes recht rasch zustande, wobei besonders hervorzuheben ist, daß das unter der Einwirkung des Scharlachrots neugebildete Epithel sich durch außerordentliche Festigkeit auszeichnet.

Die Resultate Schmiedens wurden später von zahlreichen Autoren bestätigt, so von Kaehler, der die Scharlach-R-Salbe u. a. zur Überhäutung eines nicht gedeckten Defektes nach Radikal-Operation eines Mamma-Karzinoms verwendete, ferner von Krajča, welche die Verbindung der Thierschen Transplantation mit der Anwendung der Scharlach-R-Salbe empfiehlt, und von Enderlen, der gute Erfolge der Überhäutung granulierender Flächen sah. Bei Substanzverlusten der Kornea wurde die 5% Salbe mit überraschendem Erfolge von Wolfrum und Cords angewendet, nachdem Schreiber und Wengler den experimentellen Beweis für die Wirksamkeit im Auge erbracht hatten. Durch Verwendung einer 4% Scharlach-R-Salbe vermied Auerbach jede übermäßige Reizung, brauchte daher niemals auszusetzen und indifferente Salben anzuwenden wie alle anderen Beobachter. Hermann sah gute Erfolge bei Trommelfellperforationen.

Im Jahre 1909 folgen die Nachprüfungen von Morawetz, Davis, Scharetzky, Kritschewski, Sprecher und Hayward.

Nach Sprecher läßt sich die Wirkung des Scharlachrots in der Weise erklären, daß es eine energische Karyokinese in den im Substanzverlust noch vorhandenen Basalzellen hervorruft.

Hayward wirft in seiner Arbeit aus der Bierschen chirurgischen Klinik in Berlin zum Schlusse noch folgende zwei Fragen auf: 1. Geben dem Scharlach-R chemisch verwandte Stoffe die gleiche Wirkung? 2. Läßt sich in dem Scharlach-R von Fischer und Schmieden ein Stoff nachweisen, der die gleiche Wirkung wie das kompliziert aufgebaute Molekül hat und damit als das wirksame Agens aufzufassen ist?

Die Beantwortung der ersten Frage ist unbefriedigend ausgefallen (Sudan I., Sudan G. etc.).

Stoeber fand bei seinen experimentellen Untersuchungen über Geschwülste das α-Naphthylamin, eine Komponente von Scharlach-R, das die spezifische Wirkung in weitgehendstem Maße hervorruft. Nach Haywards Versuchen irritiert das α-Naphthylamin zu stark, erweist sich für die Therapie als unbrauchbar. Erfolgreicher waren die Versuche mit einer anderen Komponente des ursprünglichen Scharlach-Farbstoffes, dem Amidoazotoluol.[1]) Dieser Azofarbstoff, ein

[1]) In einer jüngst erschienenen Arbeit empfiehlt Bantlin das Pellidol und Azodolen zur Behandlung der Ekzeme bei exsudativer Diathese. Pellidol ist Diazethyl-o-Amidoazotoluol, ein in Fett und Öl lösliches Präparat, Azodolen eine Verbindung desselben mit einem Jodeiweißpräparat. (l. c. Münch. med. Woch. 1912, Nr. 39). Über das



Spaltungsprodukt des Scharlach-R (Sudan IV) hat sich als der wirksame Bestandteil des Scharlach-R gezeigt.

Da Amidoazotoluol medicinale „Agfa" das Scharlach-R an Wirksamkeit übertrifft und dabei frei von schädlichen Reizwirkungen ist, so empfiehlt Hayward, an Stelle der früheren „Scharlach-R"-Salbe nur noch die aus Amidoazotoluol hergestellte „Scharlach-Salbe" zu benützen. Das Amidoazotoluol medicinale „Agfa" bildet ein rotbraunes Kristallpulver, das beim Verreiben ein gelbes Pulver liefert, in Alkohol, Äther, Ölen und Fetten mit rotgelber Farbe sich löst, im Wasser dagegen kaum löslich ist.

Im folgenden Jahre 1910 erzielte Strauss mit der Scharlach-R-Salbe gleichfalls günstige Resultate. Bei unreinen, jauchenden Wunden oder solchen mit eitrigen Belägen ist die Salbe wertlos. Nach den Beobachtungen von Strauss wirkt das Amidoazotoluol genau so wie das Scharlach-R.

Nach Katz übertrifft die Wirkung der Amidoazotoluol-Salbe die der Scharlach-R-Salbe an Promptheit und Schnelligkeit. Den Nachteil der Färbekraft der Scharlach R-Salbe vermeidet mit Sicherheit die Amidoazotoluolsalbe. Irgendwelche sonstige Nebenerscheinungen hat Katz nie gefunden, insbesondere keine Nierenreizung. Zusammenfassend bemerkt Katz, daß bei Beobachtung gewisser Kautelen sich granulierende Wunden ungemein schnell überhäuten, die neugebildete Haut ist fest und widerstandsfähig; die Salbe ist außerordentlich billig.

Über gleich günstige Resultate berichtet Pein bei Behandlung von Ulcera cruris sowie anderer granulierender Wunden. Ulcera mollia, Wundflächen von operierten Bubonen, luetische Ulzerationen heilten nicht, so lange noch das spezifische Virus aktiv war. Waren jedoch die Flächen durch die spezifischen Mittel resp. die Allgemeinbehandlung gereinigt, so wurde die Epithelisierung durch das Scharlach-R wesentlich beschleunigt.

Michaelis findet in der Anwendung der Salbenform von Scharlach R und Amidoazotoluol verschiedene Nachteile; die Salbe reizt die Haut und erzeugt Ekzem. Aus diesen Gründen verordnet Michaelis das Amidoazotoluol in Pulverform, und zwar in folgender Verschreibung: Rp. Amidoazotoluol 10·0, Zinkperhydrol 20·0, Bismuth. subnitric. ad 100·0, M. f. pulvis. Ohne Zweifel hat diese Form der Applikation infolge ihrer einfachen Technik viele Vorteile gegenüber der Salbenbehandlung.

Die Tatsache, daß die bereits im I. Teil der Arbeit erwähnten Anilinfarbstoffe: Brillantrot, Gelblicht

Scharlach-R. medicinale „Kalle" und seine Ersatzpräparate Pellidol und Azodolen berichtet kürzlich O. Retzlaff (l. c. Deutsche medizinische Wochensch. 1912, Nr. 42.),

(l. cfr.) Decker C., Die Scharlachrot-Salbe und ihre Modifikationen. Mediz. Klinik 1912. Nr. 49. p. 1990.



(Azofarbstoffe), Grünerlack (Triphenylmethanfarbstoff), Krapplack (Anthrazen-Alizarin-Farbe) eine die Haut — individuell natürlich in sehr verschiedenem Maße — reizende Wirkung ausüben, die auch beim Tierexperiment in einer Wucherung des Rete Malpighii analog dem Scharlach-R zum Ausdruck gelangt, veranlaßte mich, die oben erwähnten Farbstoffe als Salben und Wundstreupulver zur Epithelisierung granulierender Wunden zu applizieren. Die genannten Farbstoffe enthalten, wie bereits bekannt, außer dem Anilinfarbstoff das Tonerdehydrat als Beiz- und Bindemittel, das Blanc fixe (Bariumsulfat) als Beschwerungsmittel. Zur Epithelisierung von granulierenden Wunden, Ulcera cruris, Brandwunden II. und III. Grades, skrophulösen Geschwüren, exulzerierten Gummen usw. benützte ich außer diesen genannten Farbstoffen den Anilinfarbstoff allein, und zwar das Litholrot (Azofarbe), das Säuregrün (Triphenylmethanfarbstoff), das Säuregelb (Azofarbe), und außerdem diese Farbstoffe als 10% Salbe mit Vaselin.

Zunächst konnte ich bei Anwendung dieser 10% Anilinfarbstoffsalben eine recht starke Granulationsbildung konstatieren, es wucherten die Granulationen recht üppig, so daß dieselben fast regelmäßig mit dem Lapisstift zerstört werden mußten, einerseits um der Bildung von Granulomen entgegenzuarbeiten, andererseits um der Epithelisierung der rein granulierenden Wunden keine großen Hindernisse in den Weg zu legen. Im Zentrum der granulierenden Fläche sah ich in meinen Fällen nie Epithelinseln auftreten, die Epithelisierung erfolgte stets vom Rande her. Der neugebildete Epithel zeichnete sich stets durch außerordentliche Festigkeit aus.

Fall I. R. G., 61 J., Hilfsarbeiter, verh. (Prot.-Nr. 1957/09), suchte am 3. Dezember 1909 das Ambulatorium mit einem Ulcus cruris sin. von ungefähr 5-Kronengröße auf. Das Ulkus war schon vorher mit Lapissalbe, 3% Bor-Lanolinsalbe, H_2O_2, Einpinselungen mit Jodtinktur behandelt worden, ohne eine Tendenz zur Überhäutung zu zeigen. Lues ist auszuschließen, Wassermann negativ.

Nach Anwendung einer 10% Säuregelbsalbe mit Vaselin heilte das Ulkus mit einer recht kräftigen Epitheldecke vollständig aus. Pat. wird am 15./II. 1910 geheilt entlassen.

Fall II. R. K., 40 J., Tischler, Ulcus cruris sin. e varicibus (Prot.-Nr. 842/08), wurde vom 21. Februar 1910 an mit einer 10% Säuregelbsalbe behandelt und am 28./II. 1910 geheilt entlassen.



Fall III. M. F., 31 J. alt, ledig, Kleinfuhrwerker (Prot.-Nr. 809/10), Verbrennung III. Grades der rechten Achselfalte rückwärts und des rechten Handrückens, wurde anfangs, vom 22./VI. bis 26./VI. 1910 mit 3% Borlanolinsalbe, nachher mit 10% Brillantrotsalbe behandelt. Pat. wird am 4./VII. 1910 geheilt entlassen.

Fall IV. St. J., 21 J., ledig, Schneider (Prot.-Nr. 61/10), Combustio II. Grades der linken Hohlhand und des Handrückens. Vom 7./VII. 1910 wurden die Brandwunden mit 3% Borlanolinsalbe, dann mit 10% Brillantrotsalbe behandelt. Am 19./VII. 1910 wird Patient geheilt entlassen.

Fall V. B. F., 22 J., ledig, Eisengießer (Prot.-Nr. 785/10), Combustio III. Grades an der linken kleinen Zehe. Die Wunde wird zunächst am 3./VII. 1910 mit 3% Bor-Lanolinsalbe behandelt, nachher abwechselnd mit 10% Brillantrot- und 3% Bor-Lanolinsalbe. Die später angewendete 10% Säuregrünsalbe wird wegen starker Reizung ausgesetzt. Am 27./VII. 1910 ist die Wunde vollständig epithelisiert.

Fall VI. F. J., 47 J., ledig, Schuhmacher (Prot.-Nr. 1095/09), Verbrennungen II. Grades am linken Handrücken. Vom 27./VI. 1910 wurde Pat. mit 10% Brillantrotsalbe und 3% Bor-Lanolinsalbe, dann mit Lapissalbe behandelt. Pat. wird am 19./VII. 1910 geheilt entlassen.

Fall VII. N. J., 31 J., ledig, Tischler (Prot.-Nr. 874/10). Verbrennung II. Grades an den Fingerrücken der linken Hand. Anfangs werden die Brandwunden mit Scharlachrotsalbe, nachher mit 10% Säuregelb-, 10% Brillantrot- und schließlich mit 10% Säuregrünsalbe behandelt. Letztere mußte wegen zu starker Reizung ausgesetzt werden. Pat. trat am 9./VII. 1910 in Behandlung und wurde am 23./VII. 1910 geheilt entlassen.

Aber nicht nur die 10% Brillantrotsalbe, auch das Brillantrotpulver (Litholrot R, Azofarbstoff) allein, auf verunreinigte oder gereinigte Wunden, wie Ulcera cruris, Brandwunden III. Grades, skrophulöse Geschwüre, zerfallene Gummen, als Streupulver appliziert, zeigt außer einer austrocknenden eine außerordentliche granulationsbefördernde Wirkung, sowie eine besondere Tendenz zur raschen Epithelisierung. Unter den von mir als Wnndstreupulver verwendeten Anilinfarbstoffen war die Wirkung des Brillantrotpulvers neben dem Scharlach-R tatsächlich so eklatant, daß ich zur Illustrierung des Heileffektes 5 Fälle anführe, die auch noch nach einer anderen Richtung hin bemerkenswert sind.

Es handelt sich um Patienten mit zerfallenen Gummen an den unteren Extremitäten usw. Trotzdem diese Patienten reichlich sowohl allgemein als auch lokal der Hg-Behandlung zugeführt wurden — ein Fall erhielt Salvarsan — war nach dieser kombinierten Behand-

lung (Hg, Jod, Salvarsan) keine Heilungstendenz der zerfallenen Gummen zu verzeichnen, oder es traten nach Beendigung der Kur neue Knoten auf, die rasch zum Zerfall kamen. Nach Applikation von Brillantrotpulver, das abwechselnd jeden zweiten Tag mit 3% Bor-Lanolinsalbe angewendet wurde, kam es in 2—3 Wochen zur vollständigen Epithelisierung der zerfallenen Gummen, welche bisher jeder Behandlung getrotzt hatten.

Fall I. K. M., 28 J., ledig, Anstreicher, kam am 29./10. 1909 sub Prot.-Nr. 290/07 mit Scleroses erosae Nr. 2 in sulco coronario und Skleradenitis inguinal bilat. modica in ambulatorische Behandlung. Die Injektionsbehandlung mit Hg salicyl. I. Kur: (20/2 Injektionen) wird als Abortivbehandlung vorgenommen.

30./I. 1910. Papulae madid. ad scrotum.

14./X. 1910. Ulcus cruris dextr. nach Trauma (in luetico) Therapie: Burrow.

15./X. 1910. II. Kur: 1/2 Hg salicyl. Injektion, lokal graue Salbe.

11./XI. 1910. Ulcera gereinigt nach Lapissalbe, nach 10/2 Hg salicyl. Inj. keine Tendenz zur Überhäutung. Behandlung mit grauer Salbe ohne Erfolg, ebenso zeigt sich kein Heilungseffekt, wenn Lapissalbe mit Borsalbe abgewechselt wird. Einstauben des Ulcus mit Brillantrot-Pulver.

16./XI. 1910. Das Ulkus beginnt sich vom Rand her zu epithelisieren.

19./XII. 1910. Das Ulkus ist fast vollständig epithelisiert.

Fall II. S. W., 26 J., ledig, Feinzeugschmied (Prot.-Nr. 1067/09), kam am 8./VI. 1910 mit Sklerosis erosa, Exanthema crustos. und Papul. exulc. palati in ambulatorische Behandlung. Therapie: 6 Hg salicyl. Injektionen, nachher Einreibungen mit grauer Salbe. (10).

18./IX. 1910. Akne artefic. antibrachii utr. (Schmieröl, Petroleum).

19./IX. 1910. Wiedener Spital Injektion mit Salvarsan.

18./XI. 1910. Ulzeriertes Gumma, 5-Kronen groß, unterhalb der linken Kniescheibe (Rezidiv nach Ehrlichscher Injektion).

24./XI. 1910. Das Ulcus gummosum wird mit Brillantrotpulver behandelt.

12./XII. 1910 Das Ulkus ist nach Behandlung mit Brillantrotpulver bedeutend kleiner, beginnt sich zu epithelisieren.

10./I. 1911. Das Ulkus ist vollständig überhäutet.

Fall III. K. W., 30 J. alt, verh., Hilfsarbeiter (Prot.-Nr. 224/10). Lues seit 1905, wurde auf der Abteilung Lang mit grauen Ölinjektionen behandelt.

17./II. 1910. Tubero-serpiginöses Syphilid am Stamm. Therapie: 20/2 Hg salicyl. Injektionen.

24./VII. 1910. Ulzeriertes Gumma am rechten Unterschenkel. Pat. blieb von der Behandlung aus.

27./XI. 1910. Ulzeröses Syphilid am rechten Unterschenkel (Gummata cutanea). Graue Salbe wird ohne Erfolg angewendet. Beginn der Behandlung mit Brillantrot.

23./XII. 1910. Das Ulcus gummosum ist vollständig überhäutet.

21./I. 1911. Die Narbe des Ulkus ist vollständig intakt und fest.



Fall IV. H. J., 50 J. alt, verh., Schuhmacher (Prot.-Nr. 1119/11). Gummata exulcerata regionis coccygis et trochanter. major. femor. dextr. Unbehandelte Syphilis.

2./IX. 1911. Lokal 5% weiße Präzipitatsalbe, intern Jodnatrium 10·0 : 200·0.

7./X. 1911. Nach 9/2 Hg. salicyl. Injektionen und lokaler Behandlung mit grauer Salbe, intern Jodnatrium, sind die Ulzera noch nicht überhäutet. Lokale Behandlung mit Brillantrotpulver. Hg salicyl.-Injektionen werden ausgesetzt.

9./X. 1911. Ulzera in Reinigung begriffen, zeigen vom Rand her Tendenz zur Überhäutung.

5./XII. 1911. Die Ulzera sind bis auf einen kleinen zentralen Anteil nach lokaler Behandlung mit Brillantrot fast vollständig überhäutet.

Fall V. T. K., 16 J. alt, Weißgerberlehrling (Prot.-Nr. 1519/10). Skrophuloderma cruris dextr. Wassermann negativ. Therapie: Burrow, 3% Bor-Lanolinsalbe, werden während 4 Wochen ohne jeden Effekt angewendet. Nach 14tägiger Behandlung mit Brillantrotpulver ist das Ulcus scrophulosum vollständig überhäutet.

Das Brillantrot als Wundstreupulver zeigt seine rasch epithelisierende Wirkung nicht nur bei Ulcera cruris und Verbrennungen III. Grades, sondern auch bei ulzerierten Gummen (5 Fälle), sowie bei skrophulösen Geschwüren (1 Fall).

Bemerkenswert ist der Heilerfolg in den 5 Fällen von zerfallenen Gummen nach Anwendung von Brillantrotpulver. Die rasche epithelisierende, granulationsbefördernde Wirkung kommt in besonderem Maße dem Azofarbstoff Brillantrot zu, ohne daß für ihn eine spezifische Wirkung für die ulzerösen Prozesse der Syphilis oder Tuberkulose in Betracht gezogen werden soll.

Zusammenfassend können wir auf Grund unserer therapeutischen Beobachtungen bestätigen, daß dem Scharlach R, sowie dem Amidoazotoluol eine stark granulationsbefördernde und epithelisierende Wirkung zukommt, müssen aber hinzufügen, daß die gleiche Wirkung auch den Anilinfarbstoffen Brillantrot, Krapplack, Säuregelb und Säuregrün, als Pulver oder Salbe appliziert, zuzuerkennen ist. Der Scharlachsalbe allein ist also nach dieser Richtung hin keine spezifische Wirkung zuzuschreiben, weil eine große Reihe von chemisch nicht analog konstituierten Körpern analoge Wirkungen wie das Scharlach R

auf granulierende Flächen zur Epithelisierung derselben auszuüben imstande ist.

Die Wirkung aller dieser Stoffe hängt, abgesehen von der Natur derselben, auch noch von der Intensität des chemischen Reizes — eines sicherlich spezifischen — den sie auf die Wundflächen ausüben, ab. Aber auch die Intensität desselben ist an eine bestimmte obere Grenze gebunden, soll nicht durch den allzu starken chemischen Reiz eine Nekrose des Gewebes eintreten. Säuregrün (Grünerlack-Triphenylmethanfarbstoff) hat stark die Gewebe irritierende Eigenschaften, in derselben Konzentration wie Scharlach R oder Brillantrot angewendet. Hier wie dort handelt es sich um einen sowohl auf das Epithel, als auch das Bindegewebe chemisch wirkenden Reiz. Jedenfalls möchte ich glauben, daß die den verschiedenen chemischen Agentien inhärenten Reize zum Teil analoge Wirkungen, zum Teil einen ganz spezifisch chemischen Reiz entfalten können. Auf dieser Supposition würde sich die Wirkung vieler chemischer Agentien, die denselben therapeutischen Effekt erzielen, erklären lassen. Als Beispiel wähle ich die von allen Chirurgen geschätzte Billrothsche Lapis-Perubalsam-Salbe und die dem gleichen Zwecke dienende Scharlach R- oder Brillantrot-Salbe. Der therapeutische Effekt wird sicherlich in vielen Fällen der gleiche sein; es kommt vor, daß manchmal die Lapis-Perubalsam-Salbe in ihrer Wirkung versagt, oder auch die Scharlachrot-Brillantrot-Salbe. Besonders möchte ich noch einmal hervorheben, daß in beiden Fällen chemische Komponenten in Aktion treten, daß aber von den Anilinfarbstoffen spezifische chemische Reize ausgehen.

Gleichzeitig mit der Einführung der Scharlach R-Salbe in die Therapie macht sich wiederum das Bestreben geltend, ältere Wundheilmittel der Vergessenheit zu entreißen und auf ihre Wirksamkeit durch den chemischen Reiz auf Wundflächen hinzuweisen. Daß auch eine große Reihe anderer, von den älteren Chirurgen gebrauchter Wundstreupulver[1]) sehr gute Dienste leistet, ist ja allgemein bekannt.

---

[1]) In jüngster Zeit wird von Chirurgen und Gynäkologen bas Almateïn als Wundstreupulver vielfach empfohlen. Dasselbe ist ein

Besitzen wir doch in der Billrothschen Perubalsam-Lapissalbe eine schon seit langem bekannte Wundsalbe, in dem Lapispulver nach Baruch ein altbewährtes, rasch epithelisierendes, granulationsbeförderndes Wundheilmittel.

Baruch behandelt in einer aus der Bierschen Klinik in Berlin erschienenen Arbeit die Frage: „Über den Einfluß des gepulverten Argentum nitricum auf das Wachstum der Granulationen und des Epithels".

Es ist auffällig, daß wir unter den Ersatzmitteln des Jodoforms kein einziges reizendes Wundpulver besitzen. Die Ersatzmittel desselben üben teilweise keinen Wundreiz aus, teils sind sie sogar, wie das Alumnol und Dermatol, Adstringentien, d. h. sie unterdrücken die Lebenstätigkeit der Zellen und halten also die Wundheilung auf.

Aus diesem Grunde hält es Baruch für berechtigt, ein Gemenge zu empfehlen, das sich durch einen exquisiten Reiz auf die Zellneubildung auszeichnet, und zwar sowohl im Sinne einer Granulationswucherung, als besonders auch einer raschen Epithelisierung. Baruch verwendet das Arg. nitr. als Basis mit Bolus alba als Konstituens.

Rp. Argent. nitric. 1·0
Bolus alba steril. ad 100·0
M. subtile f. pulv.
D. in vitro nigro.

Die Möglichkeit, das Silberpulver auf infizierten, unsauberen Wundflächen anwenden zu können, ist nach Baruchs Ansicht ein besonderer Vorzug vor der Scharlachsalbe, die sich bekanntlich nur auf ganz gereinigten Wunden bewährt hat. „Der Versuch," sagt Schmieden, „noch unreine granulierende Flächen, z. B. chronische Beingeschwüre mit der Scharlachsalbe zu behandeln, erwies sich als ganz zwecklos." Aber auch auf gereinigten Wunden hat das Silberpulver vor der Salbenbehandlung den Vorzug, die Wundsekrete gut abzusaugen und ihnen ungehinderte Passage in den Verband zu gestatten.

Wie ich bereits erwähnte, darf bei der Beurteilung der Wirkungsweise eines Wundheilmittels (Wundsalbe, Streupulver) neben der chemischen Reiz-

---

geruchfreies, ungiftiges, reizloses Wund-Antiseptikum, das dem Jodoform und den Jodoform-Ersatzmitteln an Wirkung überlegen ist und ein Reaktionsprodukt vom Formaldehyd und Hämatoxylin darstellt. Die Wirkung dieses Almateïn ist wahrscheinlich auf den Reiz der chemischen Komponente des Formaldehyd und insbesondere des Hämatoxylin zu beziehen. Ich selbst habe das Almateïn mit sehr gutem Erfolge als Wundstreupulver angewendet. Über die proliferationsfähige Wirkung des Almateïns werde ich gelegentlich, nach Abschluß einschlägiger Versuche, berichten.



wirkung die mechanische Komponente nicht außer acht gelassen werden. Diesem letzten Gedanken hat Alexander Fränkel (1900) in seiner Arbeit über „Jodoformwirkung und Jodoformersatz“ Ausdruck gegeben:

„Die Untersuchung der Wirkung des Jodoformpulvers auf das Gewebe sehen wir unter nahezu gleichen histologischen Bildern ablaufen, wie sie sich bei der Einverleibung chemisch indifferenter, aber nicht vorher sterilisierter Pulver darbieten; da entfällt wohl von selbst die Annahme einer spezifischen Beeinflussung der Gewebe durch das Jodoform. Es kann ihm lediglich die allen anderen, gleichzeitig und vergleichsweise angewendeten, nicht aseptischen Pulvern zukommende Wirkung der exsudativen und fibroplastischen Gewebsreizung durch Fremdkörpereinheilung zugesprochen werden.“

Die bemerkenswerten Arbeiten von Stumpf und Liermann (1911) lenken neuerdings die Aufmerksamkeit auf die Wundbehandlung mit Bolus alba, ebenso mit der aseptischen Boluswundpaste, die aus chemisch indifferenten Stoffen besteht, ungiftig und reizlos ist, auch keine Färbekraft besitzt, und die Maßnahmen der mechanischen Antiseptik unterstützt.

Weitere Versuche werden zu beweisen haben, in welchem Verhältnisse für die in Gebrauch stehenden Wundheilmittel chemische und mechanische Komponente zu einander stehen, und welche in dem einen oder anderen Falle die wirksameren sind.

Zusammenfassung.

Die wenigen Fälle zeigen zur Genüge, daß die von mir angewendeten Anilinfarbstoffsalben oder -Pulver der Scharlach-R-Salbe in ihrem therapeutischen Effekt der Epithelisierung in keiner Weise nachstehen, sondern ihr ebenbürtig an die Seite zu stellen sind. Kontrolluntersuchungen mit 3%iger Bor-Lanolinsalbe, 8%iger Scharlach-R-Salbe und den genannten 10%igen Anilinfarbsoffsalben haben ergeben, daß die 10%ige Brillantrotsalbe nach meinen Erfahrungen die Scharlach-R-Salbe an Promptheit und Raschheit der Wirkung übertrifft, während die 10%ige Säuregrünsalbe (Triphenylmethanfarbstoff) zu stark irritierend wirkt.

Es stimmen also die klinischen Beobachtungen mit den experimentellen Untersuchungen, sowie den therapeutischen Resultaten der genannten



Anilinfarbstoffe Brillantrot, Krapplack, Gelblicht, Grünerlack überein, indem diesen eine starke granulationsfördernde und epithelisierende Wirkung zukommt, so daß sie für das Scharlach-R sowie das Amidoazotoluol nicht spezifisch ist.

Literatur.

1. Auerbach, Paul. Über den therapeutischen Wert der Scharlach-Salbe bei Haut- und Geschlechtskrankheiten. Klinisch-therapeutische Wochenschr. 1909, Nr. 24, p. 594. — 2. Baruch, M. Über den Einfluß des gepulverten Argent. nitric. auf das Wachstum der Granulationen und des Epithels. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 35, p. 1829. — 3. Davis, The effect of scarlat red in various combination upon the epithelisation of granulating surfaces. John Hopkins Hosp. Bull. Juni 1909, Nr. 219. Ref. Dermatol. Zeitschr., 1910, Bd. XVII, p. 115. — 4. Ehrlich, P. und Hata, S. Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910. Verlag von Julius Springer. p. 154. — 5. Enderlen. Empfehlung der Scharlach R-Salbe zur Beschleunigung der Epithelisierung granulierender Flächen. Würzburger Ärzteabend, Sitzung vom 20. Febr. 1908. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1908, Nr. 39, p. 2066. — 6. Fraenkel, Alexander. Über Jodoformwirkung und Jodoformersatz. Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 47, p. 1085. — 7. Hayward, E. Weitere klinische Erfahrungen über die Anwendung der Scharlachfarbstoffe und deren Komponenten zur beschleunigten Epithelisierung granulierender Flächen. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 36 (mit ausführlicher Literatur). — 8. Hermann. Scharlachrot bei Trommelfellperforationen. Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 22. — 9. Kaehler, M. Epithelisierung von Wundflächen unter Scharlachrotsalbe (nach Fischer-Schmieden). Mediz. Klinik 1908, Nr. 22, p. 836. — 10. Katz, W. Über die Behandlung granulierender Wunden mit Amidoazotoluolsalbe. Deutsche med. Wochenschrift 1910, Nr. 36, p. 1665. — 11. Krajča, Clementine. Zur Epithelisierung granulierender Flächen durch Scharlachrot. Kombination mit inselförmiger Hauttransplantation. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 38. p. 1969. — 12. Kritschewski. Diskussionsbemerkung. Charkowsche medizin. Ges. v. 17. April 1909. Ref. Wiener klin.-therap. Wochenschr., 1909, Nr. 42. — 13. Liermann, W. Beiträge zur Wundbehandlung mit Bolus alba. (Deutsche medizin. Wochenschrift, 1911, Nr. 40). — 14. Michaelis, Paul. Eine neue Anwendungsart des Amidoazotoluols, des wirksamen Bestandteiles der Scharlachrotsalbe. Medizin. Klinik, 1911, Nr. 4. — 15. Morawetz, Gustav. Erfahrungen über die Behandlung granulierender Wundflächen mit Scharlachrotsalbe. Therap. Monatshefte, 1909, 23. Jahrg., H. 9. — 16. Pein, K. Über die Behandlung des Ulcus cruris mit Scharlachrot. Therapie d. Gegenwart, 1910, H. 3, p. 121. — 17. Scharetzky. Über Deckung der Hautdefekte mit Scharlachrot. Charkowsche medizin. Ges. v. 17. April 1909. Ref. Klin.-therap. Wochenschr. 1909, Nr. 42, p. 1072. — 18. Schmieden, V. Epithelwachstum unter Einwirkung von Scharlach R. Zentralbl. f. Chir, 1908, Nr. 6, p. 153. — 19. Schmieden, V. und Hayward, E. Der heutige Stand der experimentellen und therapeutischen Verwertung der Scharlachfarbstoffe. Zeitschr. f. Chir. 1911, Bd. CXII, p. 467 (mit ausführlicher Literatur). — 20. Sprecher (Genua). Über den therapeutischen Wert des Scharlachrot. Gaz. degli osped. 1909, Nr. 23. Ref. Klin.-Ther. Wochenschr. 1909, Nr. 13, p. 325. — 21. Strauss, M. Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Scharlach R. auf das Epithelwachstum. Ein neues Wundheilmittel.



Deutsche medizin. Wochenschr. 1910, Nr. 19. — 22. Stumpf, J. Der Bolusverband, ein neuer steriler Wundverband. Münchner med. Wochenschrift 1911, Nr. 11. — 23. Wolfrum, M. und Cords, R. Über die Anwendung von Scharlachrot bei Augenaffektionen. Münchner med. Wochenschr. 1909, Nr. 5, p. 242.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXIX—XXXII.

Fig. 1. Schnitt durch den papillomähnlichen Tumor von der Beugefläche des rechten Vorderarmes (Fall IV. Einwirkung von trockenen, pulverförmigen Anilinfarbstoffen auf die menschliche Haut). Fixierung und Härtung in Alkohol, Färbung mit Haemalaun-Eosin. 72fache Vergrößerung. — Aus dem Niveau der Haut erhebt sich ein etwa linsengroßes Knötchen von papillomähnlicher Struktur, mit mäßiger Hyperkeratose und stark ausgesprochener Akanthose. An den Randpartien ist das Rete Malpighii bandartig schmal, das sich entsprechend dem Tumor mit verbreiterten und verlängerten Reteleisten in die Kutis senkt. In den Vertiefungen, Buchten und Falten des maulbeerähnlichen Knötchens lassen sich schmutzig-grünlich-gelbe, staubförmige Farbstoffpartikel und Kristalle (Tonerdehydrat und Bariumsulfat) nachweisen. In den erweiterten Interspinalräumen der Reteschicht finden sich außer Farbstoffpartikeln spindelig ausgezogene Leukozyten in Durchwanderung begriffen. Blasige Abhebung des Stratum corneum allein oder des Stratum corneum mit der obersten Reteschicht sind als intraepidermoidale Zysten (ein- und mehrkämmerige) anzusprechen. Im Rete Malpighii zahlreiche Mitosen nachweisbar. Der Papillarkörper ist der Hauptsitz der entzündlichen Veränderungen, das Zellinfiltrat im Stratum papillare und subpapillare setzt sich aus gewucherten fixen Bindegewebszellen, polynukeären Leukozyten, Lymphozyten, Mast- und Plasmazellen zusammen. Die Bindegewebsfasern, sowie die Zellen des Infiltrats sind mit Farbstoffkristallen imprägniert. Blut- und Lymphgefäße erweitert, ihre Endothelien gequollen. In den tiefsten Schichten des Papillarkörpers, oft auch im subkutanen Fettgewebe spärliche Farbstoffkristalle nachweisbar. An den infiltratfreien Stellen sind die elastischen Fasern qualitativ und quantitativ gut erhalten. Der in seiner Länge getroffene Schweißdrüsenausführungsgang ist in seinen Wandungen verdickt und erweitert.

Fig. 2. Schnitt durch ein mit Scharlachrot bedecktes, den Follikeln entsprechendes Knötchen, entstanden nach acht Einreibungen von Scharlachrot auf die Ohrinnenfläche eines zwei Jahre alten Kaninchens. (7. Versuch; Versuchsdauer 60 Tage.) Fixierung in 10%igem Formol, Härtung in Alkohol. Färbung mit Haemalaun-Eosin. 85fache Vergrößerung. Das Stratum corneum ist ein wenig verbreitert, auf demselben kein Farbstoff nachweisbar. Die Proliferation und Verbreiterung des Rete Malpighii dokumentiert sich in verschieden langen und breiten Epithelzapfen, Abschnürung von Epithelinseln mit Hornperlen. Dadurch entsteht ein epitheliomähnliches Bild. Außerdem findet sich eine Vergrößerung der Talgdrüsen. In der Kutis die entzündlichen Erscheinungen gleichfalls im Abklingen begriffen. (Fortsetzung der Tafelerklärung s. p. 682).



I. Einreibungs-

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Einreibung Ohrinnenfläche	Eingeriebene Substanz	Anzahl der Einreibungen
1	4./VII.—24./VII. 1908	Junges Kaninchen	rechte	Bleiweiß	6
2	„	Junges Kaninchen (Albino)	linke	Miloriblau	6
3	„	„	rechte	Sienna	6
4	4./VII.—14./VII. 1908	„	linke	Zinnober	8
5	4./VII.—24./VII. 1908	Junges Kaninchen	linke und rechte	„	2
6a	16./XII.—20./I. 1909	6 Monate altes Kaninchen	rechte	Scharlachrot	10
6b	„	„	linke	„	9
7	17./XII.—15./II. 1909	2 Jahre altes Kaninchen	rechte und linke	„	8
8	12./V.—15./IX. 1910	Älteres Kaninchen	„	„	8
9	4./VII.—25./VII. 1908	Junges Kaninchen	rechte	Brillantrot	7

Versuche.

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungsflüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
—	—	—	— [1]
—	—	—	— [1]
—	—	—	— [1]
—	—	—	— [1]
—	—	—	— [1]
Dermatitis, außerdem stark vorspringende, den Follikeln entsprechende Knötchen; innere Ohrfläche von reibeisenähnlichem Aussehen	5 Tagen nach der 10. E.	10% Formol	Proliferation des Rete Malpighii, Epithelproliferation mit Epithelzapfen und Hornperlen (epitheliomähnliches Bild). Vergrößerung der Talgdrüsen; entzündliche Erscheinungen in der Kutis im Abklingen begriffen
"	"	"	"
"	5 Tagen nach der 8. E.	"	"
Dermatitis und follikuläre Knötchen; spontane Involution der Knötchen	—	—	—
Zirkumskripte Dermatitis (Knötchen mit Farbstoff bedeckt)	3 Tagen nach der 7. E.	10% Formol	Proliferation d. Rete Malp. in Form von verlängerten und verbreiterten Zapfen, Wucherung der Talgdrüs., das Strat. corn. durch die Exsudatmasse blasig abgehoben, entzündliche Ersch. in der Kutis mit Epithelinseln (epitheliomähnl. Bild)

[1] Die innere Ohrfläche zeigt makroskopisch bei den Versuchen 1—5 keine Veränderungen, daher wurden keine histologischen Untersuchungen durchgeführt.

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Einreibung Ohrinnenfläche	Eingeriebene Substanz	Anzahl der Einreibungen
10a	4./VII.— 11./VII. 1908	Junges Kaninchen	rechte	Krapplack	1
10b	8./VII.— 11./VII. 1908	"	"	"	2
11	4./VII.— 25./VII. 1908	"	linke	Gelblicht	7
12	20./II.— 6./III. 1909	"	rechte und linke	"	4
13	10./XI.— 23./XI. 1909	3/4 Jahre altes Kaninchen	linke	Säuregelb	4
14	"	2 Mon. altes Kaninchen (Albino)	"	"	1
15	4./VII.— 25./VII. 1908	Junges Kaninchen	"	Grünerlack	7

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungs-flüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
Ein mit rotem Farbstoff bedecktes Knötchen	7 Tagen	10% Formol	Entsprechend der Farbstoffauflagerung findet sich ein die ganze Epidermis und die obersten Schichten der Kutis einnehmender Substanzverlust, der durch eine Exsudatmasse ausgefüllt ist, in der Kutis alle Stadien der Entzündung bis zur Bildung eines Granulationsgewebes
"	8 Tagen	"	
Zirkumskripte Dermatitis (Knötchen mit Farbstoff bedeckt)	3 Tagen nach der 7. E.	"	Proliferation des Rete Malpighii in Form von verlängerten und verbreiterten Zapfen, Wucherung der Talgdrüsen, das Strat. corn. durch die Exsudatmasse blasig abgehoben, entzündl. Erschein. in der Kutis mit Epithelinseln (epitheliomähnliches Bild)
Dermatitis in Form von Knötchen oder warzigen, mit Farbstoff bedeckten Effloreszenzen	3 Tagen nach der 4. E.	10% Formol	Das mit Farbstoff bedeckte Strat. corn. wird durch eine Exsudatmasse blasig abgehoben, ziemlich starke Wucherung des Rete Malp. sowie der Talgdrüsen, entzündl. Erschein. in der Kutis im Abklingen begriffen, mit vereinzelten Epithelinseln (epitheliomähnliches Bild)
Kleinste, mit Farbstoff bedeckte, stecknadelkopfgroße Knötchen	4 Tagen nach der 4. E.	10% Formol	Eine der Epidermis aufgelagerte Exsudatmasse ohne Gewebszerstörung, in der Kutis geringe entzündl. Erscheinungen
Oberflächliche Dermatitis	4 Tagen nach der 1. E.	"	Oberflächl. Substanzverlust mit einer Exsudatmasse ausgefüllt, im Korium ein entzündl. Infiltrat
Zirkumskripte Dermatitis (Knötchen mit Farbstoff bedeckt)	3 Tagen nach der 7. E.	"	Derselbe Befund wie bei Versuch 10



Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Einreibung Ohrinnenfläche	Eingeriebene Substanz	Anzahl der Einreibungen
16	5./I.—3./II. 1909	Älteres Kaninchen	rechte und linke	Grünerlack	2
17	8./I.—20./II. 1909	"	"	"	6
18	12./II.— 23./II. 1909	Junges Kaninchen	"	"	3
19	24./II.— 1./IV. 1909	Älteres Kaninchen	"	"	13
20	26./III.— 1./IV. 1909	Jüngeres Kaninchen	"	"	2
21	10./XI.— 10./XII. 1909	$^3/_4$ Jahre altes Kaninchen	linke	Säuregrün	10
22	10./XI.— 23./XI. 1909	2 Mon. altes Kaninchen (Albino)	"	"	1
23a	26./X.— 16./XI. 1908	3 Monate	rechte	$10^0/_0$ Grünerlack-Lanolinsalbe	7
23b	"	"	linke	$10^0/_0$ Gelblicht-Lanolinsalbe	7
24	10./XI.— 10./XII. 1909	$^3/_4$ Jahre altes Kaninchen	rechte	Tonerdehydrat	10

[1]) Krusten abgestoßen, makroskopisch keine Veränderungen nachweisbar, innere Ohrfläche glatt und glänzend.

[2]) Außer den 3 E. Einlegen eines mit dem Farbstoff imprägnierten Wattebausches, die Ohrränder werden mit 2 Nähten vereinigt. Das in seiner Ernährung stark herabgekommene Tier ist eingegangen.

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungs-flüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
Mit grünem Farbstoff bedecktes Knötchen	19 Tagen nach der 2. E.	10% Formol	Substanzverlust mit Exsudatmasse ausgefüllt, Proliferation des Rete Malpighii sowie der Talgdrüsen an den Randpartien desselben
„[1])	—	—	—
Streifenförmige, mit Farbstoff bedeckte Dermatitis[2])	—	—	—
Streifenförmige Dermatitis	2 Tagen nach der 13 E.	10% Formol	Der gleiche Befund wie bei den Versuchen 9, 11 und 12
Den Follikeln entsprechende, stecknadelkopfgroße Knötchen	2 Tagen nach der 2 E.	„	Geringfügige Verbreiterung des Rete Malpighii
Nach 10 E. mit Säuregrün keine Erscheinungen. E. wurden ausgesetzt, der Versuch abgebrochen	—	—	—
Kleinste, stecknadelkopfgroße, auf die Follikel beschränkteKnötch.	—	—	—
—[2])	—	—	—
—[3])	—	—	—
—[4])	—	—	—

[3]) Makroskopisch keine Veränderungen nachweisbar; Ohrinnenfläche vollständig intakt.

[4]) Nach Beendigung der 10. Einreibung mit Tonerdehydrat heilte die Exkoriation vollständig ab, daher erfolgte keine histologische Untersuchung.

44*

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Einreibung Ohrinnenfläche	Eingeriebene Substanz	Anzahl der Einreibungen
25	10./XI.—23./XI. 1909	2 Mon. altes Kaninchen (Albino)	rechte	Tonerdehydrat	1
26	"	3/4 Jahre altes Kaninchen	"	Bariumsulfat (Blanc fixe)	4
27	"	2 Mon. altes Kaninchen	"	Bariumsulfat	1

II. Injektions-

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Injektion Ohrinnenfläche	Injizierte Substanz	Quantität der injizierten Substanz
1	13./I.—17./II. 1910	Junges Kaninchen	rechte	Scharlach-rot-Olivenöl (1·0 : 30·0)	An zwei Stellen zu je 3 *ccm*
2	20./I.—17./II. 1910	"	"	Scharlachöl (1·0 : 30·0)	Im ganzen 6 *ccm*
3	17./II.—12./III. 1910	"	"	Scharlachöl	Keine bestimmte Quantität für die einzelnen Quaddeln

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungsflüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
Im Abheilen begriffene oberflächliche Exkoriation	4 Tagen nach der 1. E.	10% Formol	Eine durch geringe Exsudatmasse ausgefüllte Exkoriation, mit geringen entzündlichen Erscheinungen in der Kutis
Keine Erscheinungen	—	—	—
„	—	—	—

Versuche.

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungsflüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
Ohrinnenfläche mit warzigen Exkreszenzen bedeckt. Ohraußenfläche zeigt eine walnußgroße Vorwölbung	25 Tagen	10% Formol	Ohrinnenfläche: Epithelproliferation (epitheliomähnlich), Keratosis follicularis-ähnliche Bildungen, Epithelzysten mit aufgelockerten Hornmassen, Vergrößerng der Talgdrüsen, in der Kutis Hohlräume mit Farbstoffdepots und entzündlichem Infiltrat mit Riesenzellen und Fremdkörperzellen, Ohraußenfläche: Trichoepitheliom-, Keratosis follicularis-ähnliche Bilder, Blut- und Lymphgefäße erweitert, elastische Fasern fehlen im Bereiche des Infiltrats, an anderen Stellen nicht verändert
Im rechten Ohrlappen infolge Nekrose zwei Perforationen. An der Ohraußenfläche warzige Exkreszenzen	28 Tagen	„	Der gleiche Befund wie bei Versuch 1, der kallöse Rand einer den Ohrlappen durchsetzenden Perforation zeigt außer der epithelialen Proliferation ein dichtes, junges Granulationsgewebe, sowie Neubildung von jungem Knorpelgewebe in Form von Inseln
An der Ohraußenfläche ein erbsengroßer Knoten	23 Tagen	„	Der gleiche Befund wie bei den Versuchen 1 und 2

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Injektion Ohrinnenfläche	Injizierte Substanz	Quantität der injizierten Substanz
4	17./II.—12./III. 1910	Junges Kaninchen	linke	Scharlachöl	An zwei Stellen zu je 1·5 *ccm*
5	2./V.—9./VI. 1910	4 Monate altes Kaninchen	rechte	Scharlachrot-Olivenöl (öliger Teil ohne Sediment 1·0 : 30·0)	Keine bestimmte Quantität für die einzelnen Quaddeln
6	„	„	linke	„	„
7	13./X.—14./XI. 1910	8 Monate altes Kaninchen	rechte[1])	Scharlachrot-Olivenöl (1·0 : 30·0)	„
8	7./VI.—18./IX. 1910	Älteres Kaninchen	linke	Scharlachrot-Aq. dest. (0·5 : 15·0)	„
9	13./I.—15./II. 1910	Junges Kaninchen	rechte	Brillantrot-Olivenöl (1·0 : 30·0)	An mehreren Stellen zu je 3 *ccm*
10	17./II.—12./III. 1910	„	„	Brillantrot-Olivenöl (3·0 : 30·0)	An zwei Stellen zu je 1·5 *ccm*
11	„	„	linke	„	„
12 und 13	„	„	rechte und linke	„	Keine bestimmte Quantität für die einzelnen Quaddeln
14	2./V.—9./VI. 1910	4 Monate altes Kaninchen	rechte	„	„

[1]) Die Injektion in das rechte Ohr fand nach Unterbindung der Arterie und Vene statt.

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungsflüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
An zwei Stellen Nekrose	28 Tagen	10% Formol	Der gleiche Befund wie bei den Versuchen 1, 2 und 3.
Um die nekrotischen Stellen kleine warzige Exkressenzen, ebenso um die Quaddeln und auf denselben	38 Tagen	„	Ähnliche histologische Veränderungen wie bei den Versuchen 1 und 2, besonders bemerkenswert sind die Keratosis foll.-ähnlichen Bildungen
Ohrinnenfläche mit follikulären Exkreszenzen von reibeisenähnlichem Aussehen	„	„	Der gleiche Befund wie beim Versuch 5
In den Quaddeln Perforationen, aus denen kleine, warzige, epithelisierte Exkreszenzen hervorragen, diese haben das Aussehen seniler Warzen	32 Tagen	„	Der gleiche Befund wie bei Versuch 1, etwas stärkere epitheliale Proliferation
An einzelnen Quaddeln Nekrosen mit in Durchbruch begriffenen Wucherungen	3 Monaten und 13 Tagen	„	Der gleiche Befund wie bei Versuch 1
Auf der Ohrinnenfläche springen die Follikel stärker hervor, reibeisenähnlich. Ohraußenfläche mit einer Öffnung, aus der warzige Exkreszenzen hervorwuchern	38 Tagen	„	Der gleiche Befund wie bei Versuch 1, nur ist die Fremdkörperzellenbildung eine reichlichere[2])
An der Injektionsstelle oberflächliche Nekrose	28 Tagen	„	Das gleiche Resultat wie beim Versuch 9
Zwei einkronengroße Ulzerationen mit warziger Oberfläche	„	„	Das gleiche Resultat wie bei den Versuchen 9 und 10
Quaddeln und Ulzerationen	„	„	Das gleiche Resultat wie beim Versuch 9
Auf d. Ohrinnenfl. zahlr. derbeinfiltr., nekr. Stellen und außerdem warzige, follik. angeord. Exkreszenzen (Keratosis foll.-ähnliche Bildungen)	—	—	—

[2]) Eine Quaddel wurde in Serienschnitte zerlegt.

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Injektion Ohrinnenfläche	Injizierte Substanz	Quantität der injizierten Substanz
15	13./X.—14./XI. 1910	8 Monate altes Kaninchen	linke[1])	Brillantrot-Olivenöl (3·0 : 30·0)	Keine bestimmte Quantität für die einzelnen Quaddeln
16	7./VI.—18./IX. 1910	Älteres Kaninchen	rechte	Brillantrot-Aq. destill. (0·5 : 15·0)	„
17	19./III.—25./IV. 1910	„	„	Krapplack-Olivenöl (3·0 : 30·0)	„
18	2./V.—9./VI. 1910	4 Monate altes Kaninchen	linke	„	„
19	19./III.—25./IV. 1910	Älteres Kaninchen	„	Azofarbe-Olivenöl (3·0 : 30·0)	„
20	„	„	rechte	Alizarin-Olivenöl (3·0 : 30·0)	„
21	„	„	linke	Mennige-Olivenöl (3·0 : 30·0)	„

[1]) Unterbindung der Arterie und Vene des linken Ohres.

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungs-flüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
In den Quaddeln Perforationen, aus denen kleine, warzige, epithelisierte Exkreszenzen hervorragen. Diese haben das Aussehen seniler Warzen	32 Tagen	10% Formol	Der gleiche Befund wie beim Versuch 9; etwas stärkere epitheliale Proliferation
Einzelne Quaddeln gut erhalten, eine mit Perforation	3 Monaten und 13 Tagen	"	Der gleiche Befund wie beim Versuch 9, nur sind die Epithelproliferationen etwas geringer
An der Ohrinnenfläche Infiltrate und nekrotische Stellen	37 Tagen	"	Proliferation des Rete Malpighii ist nicht so stark wie bei Injektion von Scharlachrot und Brillantrot-Olivenöl, starke entzündliche Erscheinungen mit Fremdkörper- und Riesenzellenbildung
Einzelne Quaddeln gut erhalten, einzelne infolge Nekrose zu Ulsera umgewandelt	38 Tagen	"	Das gleiche Resultat wie beim Versuch 17.[2])
Ein kleiner Teil der Injektionsflüssigkeit an der Ohrinnenfläche, der größte Teil an der Ohraußenfläche, außerdem ein kleiner derber Knoten fühlbar	37 Tagen	"	Fehlen der epithelialen Proliferation, geringe Verbreiterung der Haarwurzelscheiden und Talgdrüsen, in der Kutis hat das entzündliche Infiltrat den Charakter eines jungen Granulationsgewebes mit zahlreichen Fremdkörper- und Riesenzellen und phagozytiertem Farbstoff
Auf der Ohrinnenfläche Quaddeln. Der größte Teil der Injektionsmasse befindet sich an der Ohraußenfläche. Keine Nekrose	"	"	Fehlen der epithelialen Proliferation, starke entzündliche Erscheinungen in der Kutis mit Abszeßbildung und reichlicher Fremdkörper- und Riesenzellenanhäufung
Auf der Ohrinnenfläche nekrotische Stellen und Infiltrate, auf der Ohraußenfläche drei Infiltrate	"	"	Geringere Proliferation des Rete Malpighii als bei Injektion von Anilinfarbstoffen, Epithelzysten, starke entzündl. Erschein. in der Kutis mit beträchtlicher Fremdkörper- und Riesenzellenbildung

[2]) Eine Quaddel wurde in Serienschnitte zerlegt.

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Injektion Ohrinnenfläche	Injizierte Substanz	Quantität der injizierten Substanz
22	20./I.—17./II. 1910	Junges Kaninchen	linke	Säuregelb-Olivenöl (keine Kristallbeimengungen, 1·0 : 30·0)	An mehreren Stellen 1—2 *ccm*
23	17./II.—12./III. 1910	„	„	Säuregelb-Olivenöl (1·0 : 30·0)	„
24	19./III.—25./IV. 1910	Älteres Kaninchen	rechte	„	Keine bestimmte Quantität für die einzelnen Quaddeln
25	2./V.—9./VI. 1910	4 Monate altes Kaninchen	„	Gelblicht-Olivenöl (3·0 : 30·0)	„
26	„	„	linke	Grünerlack-Olivenöl (3·0 : 30·0)	„
27	20./I.—17./II. 1910	Junges Kaninchen	„	Säuregrün-Olivenöl (keine Kristallbeimengungen, 1·0 : 30·0)	An mehreren Stellen 1—2 *ccm*
28	17./II.—12./III. 1910	„	„	Säuregrün-Olivenöl (3·0 : 30·0)	Keine bestimmte Quantität für die einzelnen Quaddeln

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungs-flüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
Nekrose an Stelle der Quaddeln, Perforationsulkus mit kallösen Rändern	—	—	Der gleiche Befund wie beim Versuch 2
An Stelle der Quaddeln zwei Ulzerationen	23 Tagen	10% Formol	Der gleiche Befund wie bei Versuch 1 und 9, Fehlen von Riesen- und Fremdkörperzellen und etwas geringere Proliferation des Rete Malp.
Quaddeln, Nekrosen und Ulzera	37 Tagen	„	Der gleiche Befund wie bei Versuch 23, nur geringere Riesen- und Fremdkörperzellenbildung
Die meisten Quaddeln nekrotisch, außerdem in der Umgebung follikuläre warzige Exkreszenzen	38 Tagen	„	Ähnliche Resultate wie bei Versuch 1 und 9, etwas geringere Epithelproliferation, stärkere entzündliche Erscheinungen in der Kutis mit beträchtlicher Riesen- und Fremdkörperzellenbildung, einzelne Quaddeln mit Perforationsöffnungen infolge Nekrose
Auf der Ohrinnenfläche zahlreiche derbe Infiltrate, außerdem follikulär angeordneteKnötch.	„	„	Proliferation des Rete Malp. mit Epithelzysten, in der Kutis dichtes Zellinfiltrat mit zahlreichen Fremdkörper- und Riesenzellen und phagozytierten Kristallen
Eine Perforation, die ganze Dicke des Ohrlappens betreffend. Auf der Ohrinnenfläche mehrere Öffnungen, aus denen sich eine weißlich-ölige Masse herauspressen läßt	28 Tagen	10% Formol	Ähnliche Befunde wie bei Versuch 1, 9 und 23, nur etwas geringere Proliferation des Rete Malp., Fehlen der Fremdkörper- und Riesenzellen
An mehreren Stellen Nekrose	28 Tagen	10% Formol	Das gleiche Resultat wie beim Versuch 27, nur reichliche Fremdkörper- und Riesenzellen von besonderer Größe, der kallöse Rand ergab histologisch den gleichen Befund wie bei den Versuchen 2 und 22

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Injektion Ohrinnenfläche	Injizierte Substanz	Quantität der injizierten Substanz
29	19./III.—25./IV. 1910	Älteres Kaninchen	linke	Säuregrün-Olivenöl (3·0 : 30·0)	Keine bestimmte Quantität für die einzelnen Quaddeln
30	7./VI.—18./IX. 1910	„	rechte	Reines, nicht sterilisiertes Olivenöl	„
31a	5./VII.—31./VII. 1911	Junges Kaninchen	„	„	„
31b	„	„	linke	„	„
32	29./VII.—20./VIII. 1912	8—10 Monate altes Kaninchen	rechte und linke	„	„
33	29./VII.—7./X. 1912	„	„	„	„
34	26./VII.—7./X. 1912	„	„	Reines, sterilisiertes Olivenöl	„
35	26./VII.—14./X. 1912	„	„	„	„

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungs-flüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
Neben schwieligen Infiltraten nekrotische Stellen	37 Tagen	10% Formol	Der gleiche Befund wie beim Versuch 27
Auf der Ohrinnenfläche einzelne Quaddeln perforiert, an der Ohraußenfläche ein derbes Infiltrat fühlbar	3 Monaten und 11 Tagen	"	Die gleichen Veränderungen wie nach Injektion von Anilinfarbstoff-Emulsionen, entzündliches Infiltrat mit Fettkörnchen und Riesenzellen
Zahlreiche Quaddeln an der Ohrinnenfläche	26 Tagen	"	Keine Proliferation des Rete Malpighii, in der Kutis Hohlräume, durch Injektiou entstanden, in der Umgebung ein geringes, entzündliches Infiltrat mit Fettkörnchenzellen
"	"	"	Der gleiche Befund wie bei Versuch 31 a.
Einzelne Quaddeln gut erhalten, einzelne perforiert.	23 Tagen	"	Die gleichen Veränderungen wie bei Versuch 30[1])
Auf der Ohrinnenfläche stecknadelkopf- bis linsengroße derbe Knötchen, vereinzelte an der Ohraußenfläche	2 Monaten und 8 Tagen	"	Epidermis schmal, nicht verbreitert, in der Kutis mehrere Epithelzysten
Ohraußen- und -innenfläche zeigen stecknadelkopf-, linsen- bis 10 hellergroße Knötchen, einzelne Quaddeln gut erhalten	2 Monaten und 11 Tagen	"	Block a: Das gleiche Resultat wie bei Versuch Nr. 31 a und 31 b; Block b: Epithelzysten hängen mit den Haarbalgdrüsen resp. Haarwurzelscheiden zusammen, Epidermis schmal, nicht verbreitert; Block c: Das gleiche Resultat wie bei Versuch Nr. 31 a, 31 b. Block d: Mäßige Epithelproliferation, Epithelzysten hängen mit dem Deckepithel zusammen
Quaddeln deutlich erhalten, das abgemagerte Tier ist eingegangen	2 Monaten und 18 Tagen	"	Block a: Das gleiche Resultat wie bei Versuch Nr. 31 a und 31 b, 34 a, 34 c. Block b: Epidermis schmal, nicht verbreitert. Epithelzysten in der Kutis

[1]) Ein Knoten wurde in Serienschnitte zerlegt.

Prot.-Nr.	Dauer des Versuches	Ungefähres Alter des Versuchstieres	Ort der Injektion Ohrinnenfläche	Injizierte Substanz	Quantität der injizierten Substanz
36	26./VII.—21./X. 1912	8—10 Monate altes Kaninchen	rechte und linke	Reines, sterilisiertes Olivenöl	Keine bestimmte Quantität für die einzelnen Quaddeln
37	31./VII.—9./X. 1912	"	"	"	"
38	31./VII.—15./X. 1912	"	"	"	"

Fig. 3. Schnitt durch ein mit Brillantrot bedecktes Knötchen, entstanden nach acht Einreibungen von Brillantrot auf die Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens. (9. Versuch; Versuchsdauer 22 Tage.) Fixierung in 10%igem Formol, Härtung in Alkohol. Färbung mit Haemalaun-Eosin. 85fache Vergrößerung. — Entsprechend der Farbstoffauflagerung findet sich das Stratum corneum vom Rete Malpighii duch eine Exsudatmasse blasig abgehoben. Die Verbreiterung und pathologische Proliferation des Rete Malpighii, mit Zapfenbildung, Epithelinseln, Hornperlen in den Epithelzapfen, veranlaßt ein epitheliomähnliches Bild. Außerdem sind die Talgdrüsen vergrößert, in der Kutis die entzündlichen Erscheinungen im Abklingen begriffen und an Stelle des entzündlichen Infiltrats ein junges Granulationsgewebe.

Fig. 4. Schnitt durch ein mit Gelblicht bedecktes Knötchen, entstanden nach vier Einreibungen von Gelblicht auf die Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens. (12. Versuch; Versuchsdauer 14 Tage.) Fixierung in 10%igem

Resultate der Versuche	Exzision nach	Fixierungs-flüssigkeit	Ergebnisse der histologischen Untersuchung
Auf der Ohrinnen-, weniger auf der Außenfläche Quaddeln und derbe Knoten von Stecknadelkopf-, Linsen- bis Bohnengröße. Tier stark abgemagert	2 Monaten und 25 Tagen	10% Formol	Das Epithel selbst nicht verbreitet; die in der Kutis gelegenen Epithelzysten hängen mit dem Deckepithel und den Talgdrüsen zusammen[1])
Quaddeln gut erhalten. vereinzelte Knötchen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße	2 Monaten und 9 Tagen	„	Das gleiche Resultat wie beim Versuch 33
„	2 Monaten und 15 Tagen	„	Block a: Das gleiche Resultat wie beim Versuch 33 und 37; Block b: Das gleiche Resultat wie beim Versuch 31 a und 31 b, 34 a, 34 c.

[1]) Ein Knoten wurde in Serien zerlegt.

Formol und Härtung in Alkohol. Färbung mit Haemalaun-Eosin. 62fache Vergrößerung. — Das mit dem Farbstoff Gelblicht bedeckte Knötchen besteht aus einer Exsudatmasse, welche das Stratum corneum blasig vom Rete Malpighii abhebt. Durch die ziemlich starke Verbreiterung und pathologische Proliferation des Rete Malpighii, mit Zapfenbildung und Epithelinseln in der Kutis entsteht ein epitheliomähnliches Bild. In den erweiterten Follikeln finden sich aufgelockerte und konzentrisch angeordnete Hornschichtlamellen. Die Talgdrüsen beträchtlich vergrößert, stehen mit den verbreiterten Zapfen in Verbindung. In der Kutis sind die entzündliche Erscheinung im Abklingen begriffen.

Fig. 5. Schnitt durch einen Knoten, entstanden nach subkutaner Injektion von Brillantrot-Olivenöl (1·0 : 30·0) in die rechte Ohrinnenfläche eines jungen Kaninchens. (9. Versuch; Versuchsdauer 33 Tage.) Fixierung in 10%igem Formol. Härtung in Alkohol. Färbung mit Haemalaun-Eosin. — Epitheliomähnliche Bildungen. 75fache Vergrößerung. An der Ohrinnenfläche konstatiert man eine Verbreiterung und pathologische Proli-

feration des Rete Malpighii mit Zapfenbildung und Epithelinseln, wodurch das epitheliomähnliche Bild entsteht. Die erweiterten Follikel mit den vermehrten, aufgelockerten, konzentrisch geschichteten, das Hautniveau überragenden Hornschichtlamellen, sowie den eingepflanzten Lanugohaaren zeigen ein der Keratosis follicularis ähnliches Bild. Die Talgdrüsen sind vergrößert, Blut- und Lymphgefäße erweitert.

Fig. 6. Derselbe Schnitt. Trichoepitheliomähnliche Bildungen. 48fache Vergrößerung. An der Ohraußenfläche ist das Rete Malpighii etwas verbreitert. Die Follikel sind erweitert und bieten mit den Hornschichtlamellen ein der Keratosis follicularis ähnliches Bild dar. Mit dem Rete Malpighii hängen kleinere Epithelzysten zusammen, von denen einige geschlossen sind und einige sich nach außen öffnen. Im Stratum papillare und subpapillare sind die Haarwurzelscheiden, die quer oder schräg getroffen erscheinen, bedeutend verbreitert, lassen in ihrem zentralen Anteile stets den Querschnitt eines Haares erkennen. Einige dieser verbreiterten Haarwurzelscheiden stehen wiederum mit dem verbreiterten Rete Malpighii in Verbindung. Dieses Bild der verbreiterten Haarwurzelscheiden hat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem von Jarisch beschriebenen Trichoepithelioma papillosum. Blut- und Lymphgefäße erweitert. In der Nähe dieser, sowie der durch die Farbstoffemulsion entstandenen Hohlräume, die mit endothelähnlichen Zellen ausgekleidet sind, finden sich Fremdkörperzellen in Gruppen angeordnet. In beiden unteren Quadranten dieses Bildes sind Teile der Epithelzystenwand zu sehen. Die entzündlichen Erscheinungen in der Kutis im Abklingen begriffen.

Fig. 7. Derselbe Schnitt. Keratosis follicularis-ähnliche Bildungen. 75fache Vergrößerung. Die Ohraußenfläche zeigt gleichfalls eine Verbreiterung des Rete Malpighii mit Zapfenbildung. Die Follikel sind erweitert und mit aufgelockerten, konzentrisch geschichteten Hornschichtlamellen, welche zapfen- oder kegelartig hervorragen, erfüllt und enthalten ein oder mehrere Lanugohaare. Histologisch sowie klinisch entspricht dieses Bild der Keratosis follicularis.

Fig. 8. Derselbe Schnitt. Fremdkörperzellen. 310fache Vergrößerung. Zwischen den Bindegewebszellen lagern sich Fremdkörperzellen in Haufen. Diese Zellen sind von runder, ovaler oder auch polygonaler Form, von graugelber Farbe, granuliert mit einem großen randständigen Kern. Bei Untersuchung mit der Immersionslinse kann man die Granula als Farbstoffkristalle deutlich erkennen und außerdem eine honigwabenähnliche (vakuolisierte) Struktur. Diese Zellen färben sich im Gefrierschnitt mit Sudan III, geben mit Osmium die charakteristische Fettreaktion. In der Nähe dieser Zellen ist eine Arterie quer getroffen, die Gefäßwand ein wenig kontrahiert, die Endothelien nur wenig gequollen.

Fig. 9. Schnitt durch einen Knoten, entstanden nach subkutaner Injektion von reinem, sterilisiertem Olivenöl in die Ohrinnenfläche eines älteren Kaninchens. (30. Versuch; Versuchsdauer 3 Monate und 13 Tage.) Fixierung in 10%igem Formol und Härtung in Alkohol. Färbung mit Haemalaun-Eosin. 48fache Vergrößerung. Verbreiterung und pathologische Proliferation des Rete Malpighii mit Zapfenbildung und Epithelinseln in der Kutis veranlassen ein epitheliomähnliches Bild. In der Kutis sind nebeneinander eine Epithelzyste, sowie ein mit endothelähnlichen Zellen ausgekleideter Hohlraum, der durch Injektion von Olivenöl entstanden ist, zu sehen. In der Kutis selbst läßt sich als Residuum der entzündlichen Erscheinungen ein junges Granulationsgewebe nachweisen.

Eingelaufen am 3. März 1913.

Über die kongenit. ektodermalen Defekte und ihre Beziehungen zu einander; vikariierende Pigment- für Haarbildung.

Von Dr. med. **J. Christ**, Arzt und Zahnarzt in Wiesbaden.

Ein Fall von angeborenem totalem Fehlen der Schweißdrüsen bei gleichzeitiger hochgradiger Hypotrichosis und Hypodontosis, den Verfasser im Verein der Ärzte Wiesbadens in der wissenschaftlichen Sitzung vom 18. Dezember 1912 vorstellte, gab ihm Veranlassung, den wechselseitigen Beziehungen der kongenitalen ektodermalen Defekte etwas näher nachzugehen. Der Fall bietet eine Menge interessanter Einzelheiten, die an anderer Stelle eingehend, sowohl nach der makroskopischen als mikroskopischen Seite hin beschrieben zu werden verdienen. Nur zwei derselben, das gleichzeitige Vorhandensein einer forme fruste von Xeroderma pigmentosum sowie das vikariierende Auftreten von Pigment- für Haarbildung werden im folgenden näher besprochen, während z. B. die merkwürdigen Beziehungen der trophischen Hautstörungen im Gesicht zu ganz bestimmten Innervationsverhältnissen, die eigentümlichen Haarformen an der Peripherie des Haargebietes an dem Schädel sowie die in unserem und den übrigen bekannten Fällen von Schweißdrüsenmangel beschriebenen Zahnformen hier nicht weiter erörtert werden sollen.

Angeborener Haar- und Zahnkeimmangel sind an sich schon außerordentlich selten, was aber den vorgestellten Fall vor den meisten dieser besonders auszeichnet, ist das gleichzeitige Fehlen der Schweißdrüsen.

Der Patient hatte den Verfasser zunächst von seinem Standpunkt [als Zahnarzt interessiert. Da eine mikroskopische Untersuchung der Zahnleiste in vivo auf berechtigten Widerstand stoßen würde, mußte letzterer sich damit begnügen, ein Stück Haut von der Innenseite des Vorderarmes zu exzidieren und dies histologisch zu untersuchen.



Ein Zusammentreffen von hochgradigem angeborenen Mangel von Haar- und Zahnkeimen nebst gleichzeitigem Fehlen der Schweißdrüsen ist in der medizinischen Literatur bisher nur in vier Fällen beschrieben worden. Der erste Fall ist vor 30 Jahren in Philadelphia von Guilford beobachtet, die drei anderen Fälle sind deutsch, zeichnen sich durch familiäres Vorkommen aus und sind von Ascher, Tendlau, Wechselmann und Loewy vorgestellt, resp. bearbeitet worden.

Vorauszuschicken ist, daß der jetzt 18½ Jahre alte Knabe bei seiner Geburt unzweifelhaft die deutlichsten Symptome kongenitaler Lues aufwies und sofort entsprechend behandelt wurde. Die Wassermannsche Reaktion, die Herr Dr. Gutmann in seiner Abteilung im Städtischen Krankenhaus zu Wiesbaden vorzunehmen die große Liebenswürdigkeit hatte, war negativ, ebenso wie eine vor 2½ Jahren angestellte. Nennenswerte Krankheiten hat der Patient nach Angabe der Mutter nicht durchgemacht. Der Habitus, der Bau des Knochen- und Muskelsystems ist der eines schwächlichen, aber normalen Jungen. Die Nägel an Händen und Füßen weisen nur geringe Eigentümlichkeiten auf, die Mammillen sind beiderseits zu sehen. Brustdrüsen sind nicht sicher nachzuweisen. Es ist eine deutliche Ozaena vorhanden, ein Befund, der auffallender Weise auch bei drei von den anderen vier Fällen gebucht wird.

Außer bestimmten Partien im Gesicht und am Schädel ist der übrige Körper völlig haarlos, nicht das kleinste Lanugohärchen ist an irgend einer Stelle vorhanden.

An der gleichen Mittelpartie des Oberkiefers, an welcher der Junge zwei spitze Milchzähne hatte, sind ihm zwei bleibende Zähne mit eigentümlichem eckzahnähnlichem Typus gewachsen. Andere Zahnkeime fehlen vollständig, wie eine Röntgenaufnahme des Herrn Dr. Alb. Köhler ergeben hat.

Sehr wichtig erscheint die anamnestische Angabe der Mutter und des Patienten, daß der Junge sein Lebtag nicht schwitzen konnte, und daß er unter diesem Umstand sehr zu leiden habe. Die Angaben, die uns bei unserem Patienten gemacht werden, sind fast genau dieselben, die wir in den drei anderen Fällen finden. Die Patienten haben sehr unter der Hitze zu leiden, fühlen sich im Winter viel wohler und leistungsfähiger als in der heißen Jahreszeit. Sie klagen über starke Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen an heißen Tagen, werden leicht ohnmächtig; sie können nur leichte berufliche Arbeit übernehmen. Ist dieselbe irgendwie anstrengender, so können sie dieselbe nur leisten, wenn sie gleichzeitig ihre Kleidung ständig feucht halten. Von unserem Patient gibt die Mutter außerdem noch an, daß er an heißen Tagen oft ganz matt in einer Ecke des Zimmers liegt. Am Turnen in der Schule kann er nicht teilnehmen, da er dabei große Mattigkeit bekommt. Die Patienten bringen ganz von selbst die oben beschriebenen Beschwerden mit ihrem Unvermögen zu schwitzen in Zusammenhang. In der Tat hat auch die mikroskopische Untersuchung in drei Fällen, denen sich der

hier befindliche als 4. zugesellt, ein vollständiges Fehlen der Schweißdrüsen ergeben.

Auf Details soll hier nicht eingegangen werden, ein Querschnitt durch die Haut zeigt überall eine außerordentlich vereinfachte Struktur derselben. Das Bemerkenswerteste ist der relative Mangel und die rudimentäre Ausbildung der Kutispapillen sowie das Fehlen sämtlicher Haarkeimbildung, jeglicher Talg- und Schweißdrüsen und naturgemäß der dazu gehörigen Muskelfasern. Dagegen fällt auf eine anscheinend etwas verstärkte Vaskularisation, welche mit einem überall direkt unter der Basalschicht des Strat. mucos. liegenden Netz von Kapillaren mit breitem Lumen endigt.

Dieser Befund ist genau übereinstimmend mit den drei anderen histologisch Untersuchten, nur tritt in unserem Fall die in jeder Hinsicht d. h. in Zahl, Weite und Anordnung veränderte Gefäßversorgung etwas stärker in den Vordergrund.

Was die rein anatomische Seite solcher Fälle betrifft, so dürfte zuerst ein Hinweis auf einige Beziehungen der epidermoidalen Gebilde zu einander im Tierreich am Platze sein, ohne daß damit gesagt sein soll, daß eine gesetzmäßige Korrelation zwischen den einzelnen besteht.

Die Behaarung stellt ein so typisches Merkmal der Gruppe, die wir als Mammalia bezeichnen dar, daß z. B. Oken statt „Säugetiere" die Stammesbezeichnung „Haartiere", Pilifera, zu wählen vorgeschlagen hat.

Je dicker im allgemeinen die Haut, um so weniger Haare sind vorhanden. Man denke an den wenig behaarten Elefant und das Nashorn, bei denen die Dicke der Epidermis und an die Wale und Robben, bei denen die enorme Fettschicht der Subkutis den Schutz der inneren Körpertemperatur gegen allzu große Wärmeverluste übernimmt. Ferner ist daran zu erinnern, daß beträchtlicher Haarmangel einer Ordnung sehr oft mit reduzierten Zahnkeimanlagen zusammenfällt. So z. B. haben die Bartenwale, die nur einzelne Spürhaare aufweisen, im postfötalen Leben gar keine epidermale Zahngebilde, ebensowenig wie irgendwelche Hautdrüsen. Andererseits setzen sich die Familien der Zahnarmen, der Edentaten, zusammen aus Gürtel- und Schuppentieren und ferner Tieren, wie der Ameisenbär und Faultier, die sich durch ein besonders dichtes resp. buschiges Pelzkleid auszeichnen. Haarlose geborene Hunde weisen stets Defekte im Zahnbestand auf.



Auf die Behaarung kann auch die Domestikation Einfluß haben; man denke z. B. an den Gegensatz in dem Haarkleid des Wildschweines und des Schweines als Haustier.

Wenn man die Verhältnisse beim Menschen näher ins Auge fassen will, so ist vorauszuschicken, daß wir als direkte Entwicklungserzeugnisse der Keimschicht des Epithels bisher betrachten die Haare (Talgdrüsen), die Zähne, die Nägel, die Knäuel- sowie die Milchdrüsen und die Linse des Auges; diesen Produkten reiht sich, wie Verf. zu beweisen hofft, als biologisch gleichwertiger Faktor an das Hauptpigment.

Beim Menschen kommen fast alle möglichen Kombinationen vom Mangel der eben genannten Epithelialprodukte vor, wenn auch einzelne bisher nur in je einem Exemplar bekannt geworden sind.[1])

Verhältnismäßig am häufigsten ist die reine kongenitale Hypotrichosis. Es sind vor allem von Jones und Aitkens, von Schede, Ziegler, Bettmann, Bonnet, Pinkus, Krause und Scheuer mikroskopische Untersuchungen angestellt worden, welche ergaben, daß ganz verschieden histologische Verhältnisse vorliegen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Auffallend ist, daß Stamm und Extremitäten viel eher haarlos sind als der Kopf; selbst bei den ausgesprochensten Fällen finden sich fast immer noch einzelne Haare im Gebiete des Kopfes.

Das Fehlen einzelner Zahnkeime bildet ein gar nicht seltenes Vorkommen. Ganz anders aber ist es, wenn es sich um das Ausbleiben ganzer Gruppen oder gar ganzer Zahnkeimreihen handelt. Hierbei fällt auf, daß der Unterkiefer viel eher zahnarm ist, als der Oberkiefer. Stärker ausgeprägte Fälle sind ganz außerordentlich rar.

Eine Durchsuchung der zahnärztlichen Literatur auf dieses Vorkommnis hin, ließ einschließlich des vorliegenden im ganzen nur sieben sicher beobachtete Fälle finden, in welcher der eine Kiefer — wie schon gesagt, ist es stets der Unterkiefer — überhaupt keinen Zahnkeim besaß, während im Oberkiefer entweder ebenfalls gar keine oder nur einzelne wenige sich vorfanden. Fünf von diesen sieben Beobachtungen (Guilford, Tendlau, Wechselmann, Loewy, Jarré, Wieting, Christ) sind diejenigen, in welchen gleichzeitig die Schweißdrüsen nicht vorhanden waren. Die anderen Fälle von hochgradigem Zahnmangel, so die von J. Linderer und J. Tomes erwähnten, sind erst in späteren Jahren zur Beobachtung gekommen, also zu einer Zeit, in welcher die vorhandene Anodontie auch eine präsenile gewesen sein kann. Oder es sind Patienten, bei denen Anodontosis, d. h. Mangel der Zahnkeime der

[1]) Siehe S. H. Guilford. Dental Kosm. 1893.



zweiten Dentition bei normaler Anlage des Milchgebisses zu finden war (z. B. Kiaer, briefl. Mitteilung von Dr. Schub-Bingen), oder bei denen trotz völliger Anodontosis der ersten Dentition des Unterkiefers doch einzelne Zähne mit dem Typus der bleibenden später in demselben auftraten)

Der krasseste Fall von Zahnmangel ist vor einigen Jahren von Wieting in Konstantinopel beobachtet worden. Bei einem sonst gesunden zwölfjährigen Knaben ließ sich weder oben noch unten ein Zahnkeim, weder für Milchgebiß noch für bleibende Zähne nachweisen, während die übrigen Hautgebilde normal waren.

In anderen Fällen ist die Milchzahnanlage normal, die bleibende fehlt aber vollständig oder nur einzelne Milchzähne sind vorhanden und werden durch die gleiche oder verminderte Zahl bleibender Zähne im Oberkiefer ersetzt.

Das Vorkommen von Albinismus — also des Mangels des Pigmentprodukts der Epidermis — ist sowohl bei der weißen als bei den farbigen Rassen eine bekannte Tatsache. Verbindung von Albinismus und Zahnanomalien ist wiederholt beobachtet worden.

Wenn auch die Meinungen noch nicht alle übereinstimmend sind, so glaubt Verf. mit der großen Mehrzahl die epitheliale Abstammung des Hautpigmentes als sicher annehmen zu dürfen; er hofft sogar, daß seine Ausführungen dazu beitragen, gewissermaßen einen physiologischen Beweis für die epitheliale Bildung zu liefern.

Ein Fall von alleinigem Fehlen der Schweißdrüsen, bei sonstigen normalen ektodermalen Bildungen ist m. W. noch nicht beschrieben, dagegen ist in den Vereinigten Staaten ein Fall von kongenitalem Haar- und gleichzeitigem Schweißdrüsenmangel bei normalen Zahnverhältnissen beobachtet worden, ferner bei einer jungen Frau ein Fall von Überbehaarung am ganzen Körper mit Schweißdrüsenmangel bei normalen Zahnverhältnissen, also eine Hyperplasie der einen epithelialen Gebilde auf Kosten einer Hypoplasie der anderen.[1]) Das umgekehrte Verhältnis, also Haarmangel und auffallend starke Schweißabsonderung an der betr. Stelle hat Verf. zweimal in der Literatur erwähnt gefunden.[2])

Auch die Kombination von Onychogryphosis congenita mit Hypotrichosis bei im übrigen normalen Epithelialorganen ist mehrfach beobachtet worden.

In dem Falle Tendlau fehlte außer Haar-, Zahn-, Schweißdrüsen-, auch die Milchdrüsenanlage.

Der vom Verf. vorgestellte Fall mit seinem hochgradigen Haar- und Zahnmangel und dem gleichzeitigen Fehlen der Hautdrüsen ist als genau passendes Gegenstück zu den Beobachtungen von Guilford, Tendlau,

[1]) Siehe Guilford, Dental Kosm. 1893.

[2]) Fälle Steimnig und Doering bei A. Singer.



Ascher, Wechselmann und Loewy anzufügen und, wie schon erwähnt, als 5. den bisher beschriebenen anzureihen.

Mehr von der biologischen Seite betrachtet, wäre zunächst darauf hinzuweisen, daß gerade die Epithelialprodukte im Tierreich wie bei Menschen wesentliche Rassen- und Gattungsmerkmale darstellen. Man denke an die Färbung der verschiedenen Menschenrassen, an den Mongolenfleck, ferner an die Schuppen der Fische, die Federn der Vögel, Behaarung der Säugetierklassen, Färbung der Schmetterlinge etc.

Im Vordergrund des biologischen Interesses steht immer noch die Vererbungsfrage und alles, was damit zusammenhängt. Gehen wir nun den einzelnen Anomalien beim Menschen im Gebiet der Epithelialprodukte nach, so stoßen wir bald auf die merkwürdige Tatsache, daß wir nicht selten einem hereditären und zwar familiären Auftreten begegnen. Interessant ist, daß bei den betroffenen Gliedern der Familie differente Kombinationen anormaler Epithelialprodukte angetroffen werden.

Wie sich eine Über- oder Unterzahl der Zahnkeime, eine abnorme Bildung einzelner derselben in der Deszendenz, resp. Aszendenz wiederholen kann, ist eine alltägliche Erfahrung. Wie bei normalen Familien die Hautpigmentierung und die Stärke und Farbe der Behaarung erbliche Verhältnisse zeigen, so treten diese auch häufig bei der Neigung zu Naevus und Lentiginenbildung, bei Albinismus sowie dem pathologischen Mangel oder Überfluß der Behaarung auf.

Man kann auch an das häufige Vorkommen von Karzinom in einzelnen Familien erinnern.

R. Virchow wurde bei Fällen wie der vorliegende und ähnlichen vor allem durch die gleichzeitige hochgradige Zahnlosigkeit gefesselt, und er dachte zuerst an eine atavistische Bildung. Virchow gab aber selbst diesen Gedanken bald wieder preis. An einen Rückschlag im Sinne der phylogenet. Entwicklung ist schon deshalb nicht zu denken, da die vergleichende Anatomie uns lehrt, daß nieder organisierte Tiere bezüglich ihrer Bezahnung gerade das umgekehrte Verhältnis zeigen. Die früheren Tierformen, die für einen eventuellen Stammbaum des Menschen in Betracht kämen, haben nicht weniger, sondern viel zahlreichere Zähne als der Mensch. Die Grundformel des Säugetiergebisses z. B. nimmt man jetzt durchwegs mit 44 Zähnen an.

R. Virchow weist ferner darauf hin, daß in den beobachteten Fällen von Hypertrichosis lanuginosa mit Zahnkeimmangel die wesent-

lichen Störungen im Gebiet des Trigeminus sich finden und meint, es liege gewiß nahe, für das Entstehen eine neurologische Erklärung zu suchen.

Ascher konnte durch genaue Nachforschung in der Aszendenz seiner beiden Patienten einen Stammbaum aufstellen, der genau dasselbe Vererbungsverhältnis ergab, wie wir es bei der Hämophilie, Hemeralopie und anderen pathologischen Zuständen kennen, eine geschlechtsbeschränkte Vererbung in der Art, daß die Erscheinungen durch die weiblichen Glieder der Familie auf die männliche Nachkommenschaft übertragen werden.

In unserem Fall ergab nun eine genaue Nachforschung folgendes: Der Junge hatte ein 1 Jahr älteres Brüderchen, welches nur $^1/_4$ Jahr alt wurde; dieses Kind hatte nach Angaben der Mutter genau das gleiche Aussehen wie dieser Junge, dieselbe Schädel- und Gesichtsbildung und war ebenfalls völlig haarlos. Ein Mädchen, welches zwei Jahre nach dem, die Veranlassung zu dieser Arbeit bildenden Jungen — ab alio patre — geboren wurde, hat völlig normale Schädel- und Gesichtsbildung. Dagegen weist ihre Bezahnung eine in ihrer Art bis jetzt einzig dastehende Anomalie auf, welche auf die Morphologie der Zapfenzähne ein helles Licht wirft, auf die aber hier nicht eingegangen werden kann. Weitere Geschwister sind nicht vorhanden. In der Aszendenz des Vaters soll nichts Abnormes vorliegen. Die Mutter des Jungen hat vier Schwestern; deren Kinder seien alle normal und gesund, nur eine derselben, welche acht Kinder gehabt hat, hatte unter ihren sieben Verstorbenen einen Jungen, der zwei Jahre alt geworden ist, und welcher nach Angabe der Mutter unseres Patienten genau dieselbe Anomalie, auch die Zahnlosigkeit, aufwies. Der Knabe soll seinem Vetter ganz genau geglichen haben. Das einzige noch lebende Kind dieser Schwester ist ein normaler Junge.

Also auch für den vorliegenden Fall ist ein familiäres Auftreten in zwei weiblichen Seitenlinien festgestellt, welches dadurch charakterisiert ist, daß es an das männliche Geschlecht gebunden ist. Wie in den übrigen bisher beobachteten Anomalien dieser Art besteht also auch hier unzweifelhaft eine Korrelation zwischen der Abnormität und dem männlichen Geschlecht, ganz analog der Hämophilie, Farbenblindheit etc. Nach dieser Feststellung müssen wir den Gedanken an einen ursächlichen direkten Zusammenhang der sicher vorhanden gewesenen kongenitalen Lues mit den beschriebenen Defekten aufgeben.



Buschke und nach ihm Bettmann und Vignolo-Lutati suchten auf dem Wege des Tierexperimentes Licht in das Dunkel der Vererbungsfrage der kongenitalen Hypotrichose zu bringen. Auf die sehr interessanten Ergebnisse würde in einem anderen Zusammenhang zurückzukommen sein. Jedenfalls gelang es nicht eine anatomische Unterdrückung der Haarkeimbildung zu erzielen; nur die Funktion der Haarpapillen wurde durch die Einverleibung von Thallium resp. Abrin merklich beeinflußt.

In den Fällen von Zahnkeimmangel, in welchen kongenitale Lues vorhanden war, brachte man diese Hemmungsbildung mit der Lues in ursächlichen Zusammenhang. Neuerdings bekam diese Ansicht eine Stütze, als von Pasini und Lombardo Spirochaeten auch in den Zahnkeimen syphilitischer Foeten nachgewiesen wurden. Verf. will hier nicht näher erörtern, aus welchen Gründen eine hierauf aufgebaute Theorie des angeborenen Zahnkeimmangels, welche eine lokale entzündliche Ursache annimmt, wohl abzulehnen sein wird.

In den uns bekannten fünf Beobachtungen von angeborenem gleichzeitigen Haar-, Hautdrüsen und Zahnkeimmangel ist Lues außer im hier vorliegenden Fall nicht nachweisbar gewesen.

Als Verf. die pathologischen Verhältnisse dieses Knaben im März 1912 vor dem Verein Deutscher Zahnärzte für die Provinz Hessen-Nassau vom zahnärztlichen Standpunkt aus besprach, führte er noch die kongenitale Lues als Ursache der Bildung an. Er nahm an, daß durch die sicher vorhanden gewesene Erkrankung des Erzeugers, das Sperma in der Weise beeinflußt sei, daß dadurch die aufbauende Energie des äußeren Keimblatts in der beobachteten Art gelitten habe und die beschriebenen Bildungsmängel erzeugte.

Mittlerweile, schon ehe er das familiäre Auftreten erfahren hatte, war er zu der Überzeugung gekommen, daß sich eine derartige Erklärung, so naheliegend sie zuerst scheint, mit unseren heutigen Anschauungen über die Genese der kongenitalen Lues nicht verträgt. Von einer germinativen Übertragung der Lues kann man heutzutage nicht mehr sprechen, nur noch von einer postkonzeptionellen.

Außerdem haben die eingehenden Untersuchungen über den Zusammenhang von Mißbildungen und kongenitaler Lues,



besonders von Gräfenberg und Franz Weber ergeben, daß ein ätiologisches Verhältnis zwischen diesen beiden Begriffen in den zahlreichen untersuchten Fällen nicht bestand.

Wie schon erwähnt, weist R. Virchow darauf hin, daß bei dem Auftreten von Hypertrichosis lanuginosa mit Zahnkeimmangel die wesentlichen Störungen im Gebiet des Trigeminus sich finden. Es scheint, als ob wir diesem Fingerzeig folgen müssen, wenn wir dem Wesen auch der vorliegenden Störung näher kommen wollen.

Waelsch macht darauf aufmerksam, daß in Fällen von angeborener Hypotrichosis es wichtig ist, die Form der Behaarungsgrenze festzustellen. Er fand bei seinem Patienten eine Übereinstimmung derselben mit dem Trigeminusgebiet.

Merkwürdigerweise kommt man auch bei unserem Patienten zu dem Ergebnis, daß die Behaarungsgrenze mit dem Versorgungsgebiet des Quintus, wie es auch nach den neueren Untersuchungen von Zander und den Sensibilitätsprüfungen von Fedor Krause sich darstellt, völlig zusammenfält.

Die Entwicklung der vorhandenen Haar- und Zahnkeime ist eine völlig symmetrische. Schon dieser Umstand zwingt uns den Gedanken an einen Konnex mit zentralen und zwar trophischen Störungen auf.

Die Grenze fällt auf dem Schädeldach genau zusammen mit der Trigeminusgrenze nach Krause, ebenso verläuft sie vor dem Ohr und am Kieferrand entsprechend. Abweichungen sind insofern vorhanden, als erstens beiderseits in der seitlichen Regio occipitalis, durch einen schmalen fast haarlosen Bezirk von dem anderen Gebiete getrennt, ein länglicher Streifen von ca. $1^1/_2$ *cm* Breite und 2 resp. 4 *cm* Länge eine besonders charakterisierte Behaarung aufweist.

Zweitens tritt über dem Kieferwinkel jederseits ein ganz kleines hakenförmiges Behaarungsgebiet aus der geschlossenen Grenze des Übrigen heraus. Beides sind Besonderheiten, welche eingehender zu erörtern sind, deren Besprechung in diesem Zusammenhang jedoch zu weit abseits führen würde.

Nun sind allerdings in der medialen Randzone des 2. und 3. Astes einige Partien haarlos, welche unser Interesse im höchsten Grade beanspruchen. Faßt man das lanugobedeckte Gesicht von vorne ins Auge, so erscheint die Behaarung auf einer Partie ausgespart, welche in eigentümlicher völlig symmetrischer Form, etwa wie eine Autobrille sich über das Gesicht hinzieht. Diese haarlose Partie hat keineswegs das Aussehen der übrigen haarlosen Körpergebiete, sondern sie zeigt merkwürdige Ver-



änderungen, welche, so verschieden sie auch in ihren einzelnen Gebieten sind, vor allem in dem Rete malpighii resp. dessen basalen Schichten ihren Sitz haben müssen. In der Mitte befindet sich der oben ganz pigmentlose, weißliche Nasenrücken mit dünner narbig aussehender Haut. Die umgebende Haut ist stark diffus pigmentiert, am stärksten in der lateralen oberen Orbitalgegend. Lateral und unterhalb der Orbitalgegend findet sich eine eigentümliche Anhäufung der Pigmentierung.

Man könnte die Gruppierung mit einem Netz vergleichen, dessen pigmentarme, meist rhombische Maschen zwischen 2—3 *mm* breiten, stark pigmentierten Strängen liegen. Neben und innerhalb der Pigmentgruppen sind teleangiektatische Bildungen vorhanden. Die Haut bietet infolgedessen ein geschecktes Aussehen; sie ist deutlich atrophisch, bildet lamellöse dünne Schuppen, welche sich nur an den Rändern etwas abheben, ohne sich abzulösen. Beim Schließen der Augen wird die Haut in der Gegend der seitlichen Augenwinkel sehr deutlich in zerknitterte Falten gelegt; es sind die typischen „zigarettenpapierähnlichen" (Pospelow) Runzeln atrophischer Epidermis.

Sowohl die Regio nasalis als auch die Regio orbitalis machen den Eindruck, als hätten regressive Vorgänge im fötalen Leben in der Haut stattgefunden.

Speziell das Bild der geschilderten Verhältnisse innerhalb und lateral der Regio orbitalis ließ Verf. die Diagnose Xeroderma pigmentosum congenitale stellen. Da diese Erkrankung nach allen Autoren selten ist und dem Verf. nur aus der Literatur bekannt war, stellte er den Fall Herrn Prof. Dr. Touton vor, der auch an das Bild des Xeroderma pigmentosum, wenn auch nur in abortiver Form, erinnert wurde.

Kongenital ist nach Löwenbach das Xeroderma pigmentosum bisher in ganz wenigen Fällen beobachtet worden, es hatte dann eine günstige Prognose, da die Erkrankung stets stationär blieb.

Da aber in den beschriebenen Fällen das klinische Bild nur rudimentär entwickelt war, läßt Löwenbach Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose dieser Fälle als möglich erscheinen; im Gegensatz hierzu steht unser Patient, der zwar auch nicht ein völlig ausgebildetes Xeroderma pigmentosum, sondern eine Abortivform desselben aufweist, welche aber unzweifelhaft die wesentlichen atrophischen Merkmale der ersten Stadien zeigt. Auffallender Weise ist an keiner Stelle der Orbitalgegend eine weißliche Narbenbildung, sondern die Liodermie ist zentral direkt auf dem Nasenrücken gelegen und

geht von da allmählich in die rein straff atrophische Haut der Nasenflügel und -Spitze über.

Der Grad der Ausbildung scheint übrigens für die Frage des Zusammenhangs mit den anderen sogenannten Hemmungsbildungen von untergeordneter Bedeutung zu sein; die Tatsache des Zusammenhanges des Xeroderma pigmentosum mit den anderen ektodermalen Defekten (darauf kommt es hier an) ist jedenfalls unverkennbar.

In den sechs Jahren, seit welchen dem Verf. der Junge bekannt ist, hat sich das Bild nicht verändert, es fehlt ihm das Merkmal der Progredienz. Das Xeroderma pigmentosum ist hier gewissermaßen vor dem Stadium der Verhornung und Karzinombildung stehen geblieben.

Von Interesse scheint es noch hier anzuführen, daß das Xeroderma im allgemeinen beide Geschlechter gleichmäßig betrifft. Auffallend ist die Tatsache, daß bei familiärem Auftreten, welches relativ häufig beobachtet wurde, die affizierten Personen meist gleichen Geschlechts sind; ein Übergang von Eltern auf die Kinder ist bisher nicht beschrieben worden.

Gelegentlich sind Taubstummheit, kretinistische Beschaffenheit, Stummheit und ähnliche Degenerationszeichen gleichzeitig vorhanden gewesen.

Die schmale haarlose Zone, welche sich allmählich erbreiternd von den Nasenflügeln rechts und links nach der seitlichen Kinngegend sich hinzieht, hat normale Oberhautfelderung und Dicke; für die Annahme regressiver Vorgänge kommt diese Partie nicht in Frage. Hier weist die Haut, es scheint dies das Allerinteressanteste an dem vorliegenden Fall, eine geringe diffuse Pigmentierung auf, welche aber unverkennbar stärker als die der Nachbarschaft ist. Das daswischenliegende Kinn ist mit Lanugohärchen besetzt.

Betrachtet man die Zonen der vorhandenen Behaarung zusammenfassend, so fällt die Tatsache ins Auge, daß gerade an den Stellen, welche beim erwachsenen normalen Mann Sitz der stärksten Behaarung im Gesicht sind, auch hier eine Behaarung nicht völlig fehlt. Dem Backenbart entspricht die Wangenpartie, dem Schnurrbart die entsprechende Zone auf der Oberlippe, dem Unterlippenbart das 2—5 *mm* breite Haargebiet längs des Lippensaumes, dem Kinnbart die Kinnhaarzone.

Gerade in diesen Hautgebieten besteht jedenfalls eine so ungemein starke Tendenz zur Haarbildung, daß selbst bei sehr beträchtlichen Störungen, bei welchen im übrigen Körpergebiet die Keimschicht des Epithels steril bleibt, es hier noch zu



einer produktiven Tätigkeit kommen kann, die sich in stärkerer Pigment- resp. Haarbildung äußert. Diese Tendenz im Trigeminusgebiet können wir sowohl in der Entwicklungsgeschichte des Menschen als auch in der vergleichenden Anatomie wiederfinden.

An der Gegend der Augenbrauen und dann an Oberlippe und Stirn treten die ersten Härchen am ganzen Körper auf, schon 80—120 Tage nach der Befruchtung; erst von hier ab bildet sich die weitere Lanugobehaarung aus.

Der Weißwal (Beluga leucas) und der Narwal (Monodon monoceros) sind die einzigen Säugetiere, die auch im Embryonalzustand völlig haarlos sind; alle anderen, selbst die wenigst behaarten, weisen stets noch einige Haare um Nasen- und Maulöffnung auf; und selbst jene Gattungen, welche, außer den beiden genannten, völlig haarlos geboren werden, haben wenigstens im fötalen Leben noch vereinzelte Spürhaare am Oberkiefer.

Als Gegenstück hierzu können wir beim Menschen darauf hinweisen, daß in den Körpergebieten, auf welchen normaler Weise die Haaranlage stets fehlt, also z. B. Vola manus, Planta pedis, Glans penis auch bei stärkstem Auftreten von Hypertrichosis am übrigen Körper niemals eine Haarbildung sich zeigt, nur manche Naevi machen darin eine Ausnahme; diese Partien entbehren augenscheinlich fast völlig der Eigenschaft, Haarbildung zu zeitigen.

Als eine zweite Parallele möchte das Verhältnis der Pigmentierung bei der Addisonschen Krankheit hierbei angeführt werden, wenn man allerdings auch die Eigentümlichkeit der Lokalisation mit anderen Momenten zusammenbringen kann. Bei dem Melasma suprarenale bleiben die auch bei den Angehörigen der farbigen Rasse stets pigmentarmen Innenflächen von Hand und Fuß fast immer frei von Verfärbung, selbst wenn im übrigen der Körper mit Ausnahme des behaarten Schädels völlig bronzefarben ist. Wahrscheinlich ließe sich der Ausbreitung und der relativen Stärke der Pigmentierung bei der Addinsonschen Krankheit noch manch andere interessante Beziehung abgewinnen.

Nun haben wir uns noch mit der auffallenden Tatsache abzufinden, daß bei unserem Patienten überall an denjenigen



Stellen innerhalb des Trigeminusgebietes, an welchen die Behaarung fehlt, Anomalien der Pigmentierung vorhanden sind.

Es ist anzunehmen, daß im vorliegenden Falle es sich um ein meines Wissens bisher noch nicht beobachtetes, vikariierendes Auftreten von Pigment- und Haarkeimbildung handelt.

Als direktes Testobjekt resp. Unterlage für die folgenden Deduktionen wäre auf die von den Nasenflügeln abwärts ziehenden diffus pigmentierten Gegenden zu verweisen und zwar deswegen, weil es sich hier um eine Hautzone handelt, welche unverkennbar frei von atrophischen Veränderungen der Struktur ist. Daß die Annahme einer vikariierenden Pigment- für Haarbildung nicht unbegründet erscheint, dürfte aus folgendem Gedankengang hervorgehen:

1. Unter den Entwicklungsstörungen, welche die Haut betreffen, ist der Albinismus allgemein bekannt. Der Albinismus kennzeichnet sich dadurch, daß bei ihm eine typische produktive Tätigkeit der epidermalen Basalschicht, die Pigmentbildung, ausgefallen ist.

2. Das normale Haar, auch die Lanugo, ist stets pigmentiert; bei der Haarentwicklung haben wir demnach eine Kombination des formativen und des melaninbildenden Faktors. Aus dem Vorkommen des Albinismus ist ersichtlich, daß die beiden Faktoren getrennt in Erscheinung treten können.

3. Es ist oft beobachtet worden, daß bei dem familiären Auftreten der Epithelialanomalien bei den affizierten Personen differente Epithelialprodukte ausgefallen sein können, daraus ist zu schließen, daß die komplementären Ausfallerscheinungen gewissermaßen physiologisch gleichwertig sind.

4. Bei den aus einer Familie stammenden, bisher beschriebenen 2 Schweißdrüsenlosen ist bei zweien ihrer Brüder Albinismus (und Ozaena) als die vorhandene korrespondierende Mißbildung gefunden worden. Das vikariierende Auftreten von Pigmentanomalien der Haut für Anomalien der anderen Epithelialprodukte in derselben Familie ist demnach erwiesen.

5. Da bei unserem Patienten die innerhalb des behaarten Trigeminusgebietes liegende haarlose Stelle von den Nasenflügeln abwärts unverkennbar symmetrische Pigmentbildung



zeigt, so ist damit erwiesen, daß unter dem Einfluß von Entwicklungsstörungen auch beim Menschen eine Pigmentbildung als Ersatz der Haarbildung bei ein und demselben Individuum vorkommen kann. Die Annahme des Verfassers steht übrigens auch keineswegs mit irgendwelchen sonstigen sicheren Ergebnissen in Widerspruch.

Diese Erklärung gibt auch einen Schlüssel zu dem Stärkerwerden der Pigmentierung nach der Kinngegend hin. Verf. faßt die Pigmentierung in dieser Gegend so auf, daß das Haarpigment gebildet wurde, bei dem Ausbleiben des formativen Faktors aber nicht über die Epidermaloberfläche heraustrat und nun sich entsprechend innerhalb des Epithels anhäufte. Ist dem so, dann müßte auch die Pigmentierung dort stärker sein, wo ein stärkerer Haarwuchs zu erwarten ist und in der Tat ist in der Gegend der Nasolabialfalte, wo beim Erwachsenen meist ausschließlich Lanugo steht, nur ein gelblicher Ton der Haut zu erkennen, je mehr man sich aber der normalerweise behaarten Partie zwischen Unterlippe und Kinn nähert, um so dunkler wird die Pigmentierung. Einen ganz in die Augen springenden Unterschied der Hautfärbung erkennt man z. B. an der Grenze des schmal behaarten Unterlippengebietes; nach der Kinnhaarzone ist der Farbenunterschied nicht in gleicher Weise in die Augen fallend, da in dieser Gegend die Haut leichte Atrophie aufweist und mehr livid erscheint.

Bei den Säugetieren ist ein derartiges korrespondierendes Auftreten an den haarlosen Stellen bei denselben Individuen allgemein verbreitet, nur wenige Familien scheinen davon ausgenommen zu sein. Man denke nur daran, wie z. B. die stets unbehaarte Nase bei den Hunden, selbst bei den weißhaarigen, intensiv schwarz gefärbt ist. Das gleiche Verhältnis findet man durchwegs bei fast allen Ordnungen der Säugetiere. Ebenso sind auch die übrigen haarlosen Stellen am Kopf, die Lidränder und der Maulsaum sowie ferner die Innenseite der Füße, soweit sie unbehaart sind, dunkel pigmentiert auch wenn das Haarkleid eine helle Färbung aufweist.

Trifft man auf Gattungen, welche als „weißnasig“ bezeichnet werden, so sieht man, z. B. unter den Primaten bei der „weißnasigen Meerkatze“ Cercopithecus martini, daß es sich hierbei nicht um pigmentlose Hautstellen handelt, sondern daß dann neben dem schwarzen unbehaarten Nasenspiegel eine Stelle ist, auf welcher statt des Pigments pigmentlose Haare gebildet werden. Es scheint damit ein direkter Beleg für die Auffassung des Verfassers von der Spaltbarkeit der beiden haar-



bildenden Komponenten und derem komplementären Auftreten gegeben zu sein.

Frontalwärts folgt bei Ceccropithecus martini dann eine schmale konzentrische Zone, welche dicht besetzt ist mit ganz kurzen aber tiefschwarzen Härchen. Beobachtungen an den interessanten Haarverhältnissen des den Gegenstand dieser Abhandlung bildenden Patienten lassen folgende Annahme als höchst wahrscheinlich erscheinen: der trophische Impuls zur Pigmentbildung ist in diesem Gebiet gleich stark wie in den übrigen des behaarten Kopfes, dagegen ist der formative Faktor der Haarbildung geringer entwickelt. Die Folge wird eine Stauung vom Pigment in dem kurzen Haar sein, dasselbe wird dadurch intentiv schwarz gefärbt. Ob es gleichzeitig dicker ist als in der Umgebung, ließ sich ohne mikroskopische Untersuchung nicht feststellen.

Es ist sicherlich kein Zufall, auch nicht z. B. auf Schutzfärbung allein zurückzuführen, daß die haarlosen Wassersäugetiere und die haararmen Dickhäuter ein äußerst pigmentreiches Integument besitzen: Rhinozeros, Hippopotamos, Elephas sowie die Ordnung der Cetacen und der Sirenen mögen diese Beziehungen illustrieren.

Beim Menschen (Europäer) gibt es übrigens verschiedene Hautbesirke, auf welchen man normaler Weise Pigmentbildung findet, während gleichzeitig die Haarbildung an den betr. Stellen unterblieben oder reduziert ist.

So entbehrt z. B. die pigmentierte Areola mammae der Haare; nur manchmal findet man an der Peripherie vereinzelte. Beim Weibe der kaukasischen Rasse (Abbild. bei Friedenthal, Wollhaarkleid) ist die Umgebung des Afters in der Regel frei von Behaarung; jedoch findet sich ein breiter Pigmentstreifen um den Anus.

Beim Manne (Europäer) ist der pigmentierte Analring ebenfalls mit Haaren besetzt, welche aber nicht in Gruppenform, sondern einzeln stehen.

Hat man erst einmal sein Augenmerk auf die Korrelation der einzelnen Strukturelemente der Haut gelenkt — nicht nur der Epidermis — so muß es auffallen, daß die Menge derselben ganz allgemein an den verschiedenen Körpergebieten in gewisser Wechselbeziehung zu einander zu stehen scheint.

Es scheint, als ob etwa bei annähernd überall gleicher Endsumme der trophischen Impulse die Größe der einzelnen Summanten ganz verschieden sein könne. Sind z. B. zwei oder drei Summanten sehr groß, dann sind in der Regel die anderen entsprechend sehr klein, so daß die durchschnittliche Gesamtsumme nicht überschritten wird.

Man findet bei der normalen Haut in den verschiedenen Regionen sehr oft ein Überwiegen einer Gruppe von Strukturelementen unter gleichzeitigem Zurücktreten der anderen. Nur einige Beispiele mögen hier herangezogen werden.

Handteller und Fußsohlen haben nie Haar- und Talgdrüsen, dafür sind vor allem die Papillen und Schweißdrüsen hier außerordentlich entwickelt.



Am Lippenrot, am inneren Blatt des Präputiums, fehlen ebenfalls die Haare, dagegen entwickeln sich von der Pubertät ab an diesen Stellen große Talgdrüsen; außerdem erfreuen sich die nervösen Endorgane einer starken Ausbildung.

Auf der Stirne sowie der Nase sind die Papillen sehr klein, Haarbildung ist auch gering, dafür sind auf Stirn und Nase die Schweißdrüsen, an den lateralen Nasenpartien auch die Talgdrüsen stark entwickelt.

Die Talgdrüsen findet man durchwegs bekanntlich da am größten, wo die Haare am kleinsten sind und umgekehrt.

Bei den Karnivoren und den kleinen Wiederkäuern ist der tiefschwarz pigmentierte Nasenspiegel außer von Haaren auch noch stets frei von Talg- und Schweißdrüsen, dagegen reich an nervösen Endorganen.

Die weibliche Brust hat (nach Jarisch) keine Papillen, dagegen ist hier das subkutane Fettgewebe besonders stark entwickelt und außerdem bildet die Haut selbst bei hochgradiger universeller Hypertrichosis (Abbildungen bei Friedenthal) hier keine Haare. Solche und ähnliche Korrelationen ließen sich noch verschieden anführen.

An dieser Stelle möge auch noch eine andere Bemerkung Platz finden. Bekanntlich hat C. Benda zuerst die von Eggerling bekämpfte Ansicht ausgesprochen, daß die Milchdrüsen morphologisch den Schweißdrüsen gleich zu setzen seien.

Das Fehlen der Mamma bei dem Falle Tendlau, sowie das schwache Entwickeltsein resp. wahrscheinliche Fehlen derselben in den Fällen Wechselmann, Loewy, Christ, spricht sehr für deren Richtigkeit.

Als eine weitere Stütze für die Bendasche Auffassung möchte Verf. anführen, daß bei den Kühen an den Zitzen des Euters die Schweißdrüsen völlig fehlen. Ist die Mamma nicht so exzessiv entwickelt, so können auch an den Zitzen (z. B. Schwein) noch andere Knäueldrüsen vorhanden sein, die dann sogar besonders groß sind. Aber eine Korrelation zwischen exzessiv großen Milchdrüsen und Fehlen der Schweißdrüsen an den entsprechenden Hautstellen scheint bei der Kuh unzweifelhaft vorhanden.

Mit wenigen Worten wäre noch auf das Verhältnis zwischen Ozaena und den schon beschriebenen kongenitalen ektodermalen Defekten einzugehen. Wie allgemein zugegeben wird, ist der Geruch bei Rhinitis atrophicans foetida nur etwas Sekundäres; über das Wesen der Erkrankung ist man noch im Unklaren. Die Ozaena kann in verschiedenen Lebensaltern auftreten, sie zeigt sich am häufigsten beim weiblichen Geschlecht und zwar sehr oft in der Pubertätsperiode beginnend; nicht selten ist ein familiäres Auftreten beobachtet worden.

Als besonders wichtig möchte Verf. nun darauf hinweisen, daß bei seinem Patienten und in den Fällen Tendlau, Loewy



und Wechselmann Ozaena vorhanden ist. (Der Fall Guilford ist nicht eingehender beschrieben; eine Angabe über die Beschaffenheit der Nase fehlt.)

Außerdem wurde, wie Rud. Virchow[1]) in der Diskussion dieser Fälle seinerzeit erwähnte, bei zweien der 13 Geschwister der beiden letzteren (zwei Brüdern) als korrespondierender kongenitaler Defekt unvollkommener Albinismus und gleichzeitig Ozaena beobachtet.

Wenn man bei unserem Patienten sieht, wie die starke Atrophie der Haut der Nase über die Nasenspitze und die Flügel sich nach innen fortsetzt, so ergibt sich im Zusammenhang mit der oben erwähnten Tatsache für die Ozaena im allgemeinen eine Bestätigung der Ansicht, daß wir dieselbe vermutlich als eine auf kongenitaler Anlage beruhende Neigung zu Atrophie, und zwar zunächst zu einer Umwandlung des Flimmerepithels in das weniger differenzierte verhornende Plattenepithel auffassen müssen. In gleicher Weise wie in der Schleimhaut kann auch in einzelnen Gebieten des Muschelperiosts kongenital der Keim zu später auftretenden trophischen Störungen innewohnen, oder schon im fötalen Leben zur Erscheinung gekommen sein. Die kongenitale Anlage kann also wie bei dem Xeroderma pigmentosum schon in der Jugend oder in späteren Jahren zum Ausbruch kommen; sie kann ferner, wie in unserem Fall, schon bei der Geburt zum mehr oder minder typischen Krankheitsbild entwickelt sein.

Verf. wird in einer kleinen Arbeit in der Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie und ihre Grenzgebiete 1913, Verlag C. Kabitzsch, Würzburg (J. Christ, Nase und Ohr bei angeborenem Schweißdrüsenmangel, ein Beitrag zur Ozaenafrage) die Beziehungen zwischen Ozaena und den beschriebenen ektodermalen Defekten, wie sie sich ihm aus dem geschilderten Falle zu ergeben scheinen, eingehender besprechen und auch den Versuch machen, für die auslösende Ursache dieser trophischen Störungen erklärende Momente anzuführen.

Der dort mitgeteilte rhinologische Befund, den Herr Dr. Felix Blumenfeld freundlichst aufgenommen hat, findet u. a. eine ausgesprochene Atrophie der Schleimhäute des oberen Respirationstraktus und des unteren Muschelknochens.

Man muß noch eine auffallende Beobachtung hier verzeichnen, welche das Bild der komplementären kongenitalen

---

[1]) Virchows Archiv. Bd. CCVI. p. 88.



Defekte des Ektoderms weiter ergänzt, das ist die wiederholt im Zusammenhang mit oder als Surrogat für die oben beschriebenen Variationen verzeichnete „auffallend geringe Intelligenz“.

Diese kann gelegentlich zu richtigem Schwachsinn sich potenzieren. Bei Albinismus ist mangelnde Intelligenz ein bekanntes gelegentliches Attribut; bei dem von Ascher gegebenen Stammbaum der Wechselmann-Loewyschen Fälle finden wir einmal die Angabe: „Fehlen der Zähne und Schwachsinn“, einmal „Kind leidet an Krämpfen“ und einmal „Kind ist imbezill.“

Es liegen eine Reihe von Beobachtungen vor, welche kongenitale Defekte der Bezahnung und der Behaarung bei Idiotie und ähnlichen Zuständen verzeichnen.[1]) Es kann sich um Fehlen einzelner Zahnkeime oder mangelhafte Form derselben im Milchgebiß handeln, Mängel, welche ev. bei den permanenten Zähnen in gleicher Weise sich wiederholen; oder bei mehr oder minder normalen Milchzähnen kann die zweite Dentition ganz ausbleiben.

Auffallenderweise ist es auch in solchen Fällen wiederum der Unterkiefer, welcher durchwegs die größten Störungen in Zahl und Form der Zahngebilde aufweist.

Auf jeden Fall ist anzunehmen, daß wir die Beobachtungen der kongenitalen Defekte der psychischen Elemente des zentralen Nervensystems mit unseren beschriebenen kongenitalen Defekten der Haut und ihrer Anhangsgebilde in Verbindung bringen dürfen. Sie haben alle das Gemeinsame, daß sie an Organen des Ektoderms auftreten.

Literatur,

außer den Arbeiten über Hypotrichose und verschiedenen Abhandlungen von Ehrmann, Meirowsky, Lipschitz u. a. über Hautpigment:

Alexander, A. Über das Wesen der Ozaena. Archiv f. Laryngologie und Rhinologie. 1909. Bd. XXII. Heft 2. — Bab, H. Bakteriologie und Biologie der kongenitalen Syphilis. Zeitschr. f. Geburtshilfe und Gynäk. 1907. Bd. LX. 2. Heft. — Bartels, M. Zeitschrift f. Ethnologie. 1876. 1879. 1881. Über abnorme Behaarung beim Menschen. — Brandt. Vollständiges Fehlen der bleibenden Zähne. Verhandlungen d. allgem. odontol. Gesellsch. z. Berlin. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilkunde. 1895. p. 135. — Brunsmann, J. J. Einiges über Doppelschneidezähne. D. M. f. Z. 1901. p. 64. — Busch, F. Überzahl und Unterzahl in den Zähnen des menschlichen Gebisses. D. M. f. Z. 1886 und 1887. — Buschke, A. Klinische und experimentelle Beobachtungen über Alopecia (Hypotrichosis) congenita. Archiv f. Dermat. u. Syph. 1911. Bd. CVIII. — Centralverein deutscher Zahnärzte. Verhandlungen d. 29. Jahresversammlung. Diskussion. D. M. f. Z. 1890. p. 275 ff. —

[1]) Z. B. Brunsmann, Guttmann, Brandt.

Dependorf, Th. Die Unterzahl der Zähne im menschl. Gebiß und ihre Bedeutung. Österr.-ungar. Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde. XXIII. 1907. Heft 1. — Dependorf, Th. Zur Frage der überzähligen Zähne im menschl. Gebiß. Zeitschrift für Morphologie und Anthropologie. Bd. X. Heft 2. 1907. — Ellenberger und Günther, G. Grundriß der vergleichenden Histiologie der Haussäugetiere. 3. Auflage. Berlin 1908. — Fackenheim, J. Über einen Fall von hereditärer Polydaktylie mit gleichzeitig erheblicher Zahnanomalie. Freiburg. Dissert. ref. in D. M. f. Z. 1889. — Finger, E. und Oppenheim, M. Die Hautatrophien. F. Deuticke, Wien und Leipzig 1910. — Friedenthal, H. Geschlechts- und Rassenunterschiede der Behaarung. Jena 1908. — Friedenthal, H. Das Wollhaarkleid des Menschen. Jena 1908. — Gräfenberg, E. Der Einfluß der Syphilis auf die Nachkommenschaft. Archiv f. Gynäk. 1909. Bd. LXXXVII. — Grobben, K. (Claus-Grobben). Lehrbuch der Zoologie. Marburg. 1905. — Guilford, S. H. (nicht Quilford). Eine Zahnanomalie, übersetzt von F. Tanzer. Wiener med. Wochenschrift. 1883. Nr. 37. (Original in Dental Cosmos 1883.) — Guilford, S. H. The teeth and hair; their homology and pathological intimacy. Dental Cosmos. 1893. — Guttmann, G. Retention fast aller bleibender Zähne. D. M. f. Z. 1900. — Jarisch. Hautkrankheiten. Wien 1900. Nothnagels spezielle Path. u. Ther. — Jarré, V. Congenital absence of teeth in a subject twelve years old. Dental Cosmos. 1892. — Kiaer, Th. Ein Fall von angeborenem gänzlichen Fehlen permanenter Zähne. Korrespondenzblatt f. Zahnärzte. 1907. Bd. XXXVI. Heft 3. — Kielhauser, H. Übur das angeborene Fehlen und Unterzahl der Zähne. D. M. f. Z. 1894. — Lipschitz, M. Unterzahl der Zähne. D M. f. Z. 1893. — Loewy, A. und Wechselmann, W. Zur Physiologie und Pathologie des Wasserwechsels und der Wärmeregulation seitens des Hautorganes. Virchows Archiv 1911. Bd. CCVI. — Löwenbach. Xeroderma pigmentosum. 1903. In Mraček's Handbuch der Hautkrankheiten. — Mayer, A. Zusammentreffen von Bildungsanomalien der Mundhöhle mit körperlicher Minderwertigkeit. D. M. f. Z. 1911. — Müller, C. Zur Kasuistik der kongenitalen Onychogryphosis. Münch. med. Wochenschrift. 1904. Nr. 49. — Peckert, H. Die Mißbildungen des Gebisses. Jena 1911. In E. Schwalbe: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. — Reitmann, K. Zur Kenntnis der Talgdrüsen etc. Archiv f. Derm. u. Syph. 1910. Bd. IC. — Singer, A. Unsere bisherige Kenntnis der angeborenen Haarlosigkeit des Menschen. Erlanger Dissert. 1906. — Sternfeld, A. Anomalien der Zähne. Wien 1891. In Scheffs Handbuch d. Zahnheilkunde. Bd. I. — Stieda, L. Untersuchungen über die Haare des Menschen. Anatom. Hefte. 1910. Bd. XL. — Tendlau, B. Über einen Fall von Hypoplasie der Haut und völliger Anidrosis. Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 47. — Tendlau, B. Über angeborene und erworbene Atrophia cutis idiopathica. Virchows Archiv. 1902. Bd. CLXVII. — Virchow, R. Die russischen Haarmenschen. Berliner klin. Wochenschr. 1873. Nr. 29. — Waelsch, L. Über Hypotrichosis (Alopecia congenita). Archiv f. Derm. und Syph. 1910. Bd. CIII. — Weber, F. Die Syphilis im Lichte der modernen Forschung. Berlin 1911. — Wechselmann, W. und Loewy, A. Untersuchungen an drei blutsverwandten Personen mit ektodermalen Hemmungsbildungen, besonders des Hautdrüsensystems. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 30. — Wieting. Angeborener vollkommener Zahnmangel. Deutsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 11. — Zander, R. Beiträge zur Kenntnis der Hautnerven des Kopfes. Anatomische Hefte. 1897. 1. Abt. Bd. IX. Heft 28—30.

Eingelaufen am 3. März 1913.

Aus der Kinderklinik der Deutschen Universität an der Landesfindelanstalt in Prag (Vorstand Prof. A. Epstein).

Über Akne neonatorum.

Von Priv.-Doz. Dr. **Alfred Kraus.**

(Hiezu Taf. XXXIII u. XXXIV.)

Die Hauterkrankungen des Kindes — und speziell des Säuglingsalters sind bisher in verhältnismäßig geringem Grade Gegenstand eingehender Untersuchungen geworden und man wird Beck wohl Recht geben müssen, wenn er gerade dieses Gebiet der Dermatologie als deren Stiefkind zu bezeichnen geneigt ist, wie man ihm auch andrerseits darin vollkommen beipflichten kann, daß die Beschäftigung mit diesem Kapitel gerade in der letzten Zeit uns manches Wissenswerte gelehrt hat. Wie es auf anderen Gebieten der Fall ist, so bieten wohl auch die Erkrankungen der Haut im frühesten Lebensalter nicht unwesentliche Unterschiede gegenüber denen der Erwachsenen dar und die vergleichsweise Berücksichtigung und Verfolgung der ersteren ist vielleicht geeignet — in einzelnen Punkten wenigstens — unsere Kenntnisse bezüglich dieser zu ergänzen.

Die Untersuchungen nun, über die ich berichten will, beziehen sich auf das Kapitel der Akne, resp. der seborrhoischen Erkrankungen der Gesichtshaut. Sie nahmen ihren Ausgang von der Beobachtung einer Hautaffektion des Säuglingsalters, die ich an dem reichen Materiale der Kinderklinik des Herrn Obersanitätsrates Prof. Epstein durchführen konnte.

Ich sah dort des öfteren eine eigentümliche Ausschlagsform im Gesichte von Neugeborenen auftreten, die ich bis dahin nicht gesehen, resp. nicht gekannt hatte. Sie bestand darin, daß die sonst vollkommen gesunden und in sehr gutem Ernährungszustand befindlichen Säuglinge an der Haut der Nase, der mehr angrenzenden und auch der entfernteren Wangenpartien, endlich auch an der Haut der Stirn, besonders in ihren zentralen, der Nasenbasis benachbarten Partien eine Aussaat kleiner und kleinster Knötchen darboten, die in ihren Dimensionen etwa einem Hirsekorn entsprechend, zu Beginn der Eruption zumeist den Eindruck solider Effloreszenzen



zenzen machten, im weiteren Verlaufe aber bald zu Bläschen sich umwandelten, die ihrerseits anfänglich einen serösen, später eitrigen Inhalt aufwiesen. Diese Knötchen, die vom Beginn an durch ihre lebhaft rote Färbung unzweifelhaft die Symptome eines akuten Entzündungsprozesses darboten, zeigten allenthalben durch ihre scharfe Begrenzung sowohl, als auch durch ihre deutliche Prominenz über die Nachbarschaft ihre Lagerung in den obersten Hautschichten. Waren im Falle des Vorhandenseins einer nur spärlichen Knötchen-Eruption, besonders im Anfangsstadium, an der umgebenden Haut keinerlei Abweichungen von der Norm wahrnehmbar, so ließen sich anderseits, wenn ausgedehntere Hautpartien in die Erkrankung einbezogen waren, zumal wenn reichlichere Knötchen in Pustulation übergegangen waren, gelegentlich doch mehr flächenförmige, entzündliche Veränderungen der Haut zwischen und in der Nachbarschaft der Kranhheitsherde erkennen. Aber auch dann noch bot das Krankheitsbild durch den auffällig gewahrten Sitz der Knötchen, bzw. Pusteln gerade an den Hautfollikeln ein immerhin prägnantes Bild. Waren es in den — ich möchte sagen — typischen Fällen, weil gerade diese die überwiegende Mehrzahl darstellten — die oben erwähnten Bezirke der Gesichtshaut, an welchen sich zunächst und im stärksten Grade die beschriebenen Erscheinungen einstellten, so kam es doch gelegentlich auch vor, daß diese gleichzeitig oder aber ausschließlich an anderen Stellen des Gesichtes auftraten.

Auf den beiliegenden Tafeln sind die Erscheinungen in zwei Fällen wiedergegeben.

Zeigt Fig. 1 die Erkrankung gewissermaßen in geringem Grade, so veranschaulicht Fig. 2 den allerstärksten Grad der Erscheinungen, den wir bezüglich der Intensität und Extensität des Prozesses überhaupt erheben konnten.

Habe ich vorhin betont, daß die Haut in der Umgebung der Krankheitsherde im allgemeinen als normal zu bezeichnen war, so verlangt diese Behauptung nunmehr eine gewisse Einschränkung. Denn wenn sie auch keinerlei patente Krankheitssymptome darbot, so waren immerhin einzelne auffällige Momente an ihr beachtenswert. — Hier wäre zunächst auf das Verhalten der sogenannten „Milien" bei den untersuchten Kindern hinzuweisen. Finden sich die unter diesem Namen besonders den Kinderärzten bekannten Erweiterungen der Talgdrüsenausführungsgänge in Gestalt weißlich-gelber, punktförmiger Knötchen auch bei der überwiegenden Zahl der Neugeborenen überhaupt, so fiel doch an den Säuglingen, welche die oben beschriebenen Hautveränderungen darboten, auf, daß sie hier stets in besonders hohem Grade vorhanden waren. Während sie für gewöhnlich nur im Bereiche der Nasenspitze dichtgedrängt nebeneinander stehen, waren sie in unseren Fällen auch an der Haut der Stirn, der Wangen, der Lippen und des Kinns zumeist sehr deutlich ausgesprochen. Es muß ferner als auffallend hervorgehoben werden, daß die Gesichtshaut unserer Fälle auch sonst durchgehends den Charakter seborrhoischer Veränderungen aufwies. Sie zeigte im Bereiche der Stirn und



namentlich auf der Höhe der Wangen einen mehr weniger fettigen Glanz, an denselben Partien, besonders aber in den Naso-labial-Furchen und in der Gegend der Augenbrauenbogen Schuppenauflagerungen verschiedener Mächtigkeit, die gleichfalls durch ihren Fettgehalt auffielen. Nicht in allen, aber doch in einer beträchtlichen Zahl der Fälle fand sich fettige Schuppenauflagerung auch an der Haut des behaarten Kopfes. Der übrige Körper, Stamm und Extremitäten waren durchwegs frei von Veränderungen.

Ich habe schon eingangs hervorgehoben, daß ich von allem Anfang an den Erscheinungen als etwas mir unbekanntem gegenüberstand. Und da möchte ich nun mit einigen Worten der Differentialdiagnose gerecht werden. Zunächst und bei Betrachtung der allerersten Fälle war der echten Milien zu gedenken, wie sie bei Neugeboren nicht selten in Form von grieß- bis hirsekorngroßen Knötchen weißer oder weißlich-gelber Farbe in die Haut eingelagert erscheinen. Sie stellen aber lediglich kleine Hornzystchen dar, die beim Aufritzen der Haut Hornzellen als Inhalt erkennen lassen und sitzen in vollkommen reaktionsloser Umgebung. Wenn unter den Kinderärzten — wie wir schon gehört haben — auch der Brauch besteht, die erweiterten und mit Talgmassen strotzend gefüllten Drüsenausführungsgänge mit demselben Namen zu belegen, so möchte ich schon hier dagegen Stellung nehmen. Ich habe — wenigstens als Begleitmoment der uns interessierenden knötchen- und bläschenförmigen Eruptionen — der erweiterten und gefüllten Follikelöffnungen mit ihrem zutage tretenden gelblich-weißen, fettigen Inhalt bereits Erwähnung getan. In der einer jüngst erschienenen Arbeit Leiners (1) über eigenartige Erythemtypen und Dermatitiden des frühen Säuglingsalters beigegebenen Tafel sind diese knötchenförmigen Effloreszenzen an Nase und Wangen noch als „Milien“ bezeichnet. Weiters wäre differential-diagnostisch Ekzem auszuschließen gewesen. Das gelang mit Leichtigkeit. Es war nirgends und in keinem Falle an der Gesichtshaut dieser Kinder ein Zustand zu erheben, der einer uns geläufigen Form des Säuglingsekzems entsprochen hätte. Abgesehen davon, daß die Lokalisation der Veränderungen eine so fixe, immer wiederkehrende war, wie sie dem Ekzem nicht zu eigen ist, fanden sich auch morphologisch weitgehende Differenzen. Handelte es sich auch stets um Knötchen-,



Bläschen- und Pustelbildungen, so fehlte doch vollkommen die Neigung zu vom Beginne an diffuserer Erkrankung, ausgedehnterer Partien, waren die Entzündungserscheinungen zumeist geringerer Art und mehr an die einzelnen Krankheitsherde gebunden, gingen die Veränderungen ferner nie über das Bläschen-, bzw. Pustelstadium hinaus, war niemals eine Oberflächenläsion im Sinne des nässenden Ekzem - Stadiums vorhanden. Ferner haben wir schon eingangs den durchwegs auffallend follikulären Charakter der Eruption hervorgehoben.

Konnten wir so einerseits die echten Milien, andrerseits das Ekzem differentialdiagnostisch ausschließen, so mußte uns dafür die ausgesprochene Ähnlichkeit und die vielfachen Beziehungen des Krankheitsbildes zu einem anderen auffallen, das der Dermatologe häufig beim Erwachsenen zu sehen Gelegenheit hat: der Akne.

Bekanntlich ist es gerade die Zeit der Pubertät, wo es als Ausdruck der gesteigerten Funktionen überhaupt auch zu einer oft exzessiven Sekretion an den Talgdrüsen der Haut kommt, in deren Verlauf wir einen Symptomen - Komplex zu sehen gewohnt sind, der, mit einer Stagnation des überreichlich gelieferten Drüsen-Sekretes beginnend, zur Bildung entzündlicher Knoten, zu eitriger Einschmelzung im Bereiche der letzteren und zu perifollikulären Entzündungserscheinungen führt. Wohl bekannt ist uns ferner — gleichfalls vom Erwachsenen her — der Zusammenhang dieser Veränderungen mit der Seborrhoë, der ein so gewöhnlicher und inniger ist, daß wir den Erscheinungen in ihrer Gänze mit der Bezeichnung „status seborrhoicus“ gerecht werden können.

Vergleichen wir die Manifestation an der Gesichtshaut unserer Kinder — und sei es auch nur an der Hand der vorliegenden Abbildungen — mit jenen bei der Akne, deren juvenile vulgäre Form ich hier natürlich vor Augen habe, so finden wir tatsächlich eine vollkommene Übereinstimmung. Auch bei ihr zeigt das Gesicht oft allenthalben einen mehr weniger fettigen Glanz, nicht selten an besonders bevorzugten Stellen, so den Naso-Labialfurchen, Auflagerungen gelblich-bräunlicher, fettiger Schuppenmassen. Auch die Lokalisation zeigt — wenigstens in typischeren Fällen — eine vollkommenere Ana-



logie: an der Stirn, der Nase und den angrenzenden Wangenpartien findet sich das polymorphe Bild der Erkrankung, bestehend aus den als Komedonen wohlbekannten erweiterten Follikel-Ausführungsgängen, den an sie gebundenen entzündlichen und zu eitriger Einschmelzung tendierenden Knötchen.

Hier wäre wohl übrigens der Ort, darüber zu berichten, was uns über den weiteren Verlauf der Erscheinungen bekannt geworden ist. Es zeigte sich diesbezüglich, daß zunächst in allen Fällen eine völlige Rückbildung zur Norm in verschieden langem Zeitraum stattfand, der im wesentlichen natürlich von dem Grade der Ausdehnung abhängig war. Im allgemeinen ging diese Rückbildung äußerst langsam vor sich und in den schwereren Fällen, wo wir durch mehrere Wochen das schubweise Auftreten von Knötchen - Gruppen verfolgen konnten, dauerte es wohl ebenso lange, bis die restitutio ad integrum unter Abblassen und Einsinken und schließlicher oberflächlichster Exfoliation erfolgte. Die Rückbildungsveränderungen traten ohne therapeutische Beeinflussung auf.

Die Untersuchung des Inhaltes der Knötchen, Pusteln und Schuppen hat weitere Aufklärungen über die Natur des vorliegenden Prozesses nicht ergeben; insoweit dieselbe nach anderer Richtung interessante Resultate zutage gefördert hat, sei auf meine Arbeit „Über das Wesen des sogenannten Unnaschen Flaschenbazillus" in demselben Hefte dieses Archivs verwiesen.

Überblicken wir das Gesagte, so darf wohl nicht nur aus der schon gewürdigten Ähnlichkeit im klinischen Bilde unserer Hautaffektion, sondern auch aus dem ganzen Verlauf derselben eine Analogie mit der Akne angenommen werden, wenn auch dieselbe bezüglich des Verlaufes gerade keine absolut vollkommene ist. Denn wir wissen, diesen Punkt betreffend, daß es bei der Akne des Erwachsenen zwar auch auf dem Wege follikulärer und perifollikulärer Entzündung zur eitrigen Einschmelzung von Knötchen kommt, die aber wenigstens vielfach von einer entsprechenden Narbenbildung begleitet ist, ein Symptom, das bei unseren Beobachtungen regelmäßig gefehlt hat. Wie aber die Narbenbildung auch bei der Akne der Erwachsenen nicht eine unbedingt auftretende Folge, resp. Begleiterscheinung ist,



so wird man doch wohl aus dem Fehlen derselben allein keinen Schluß auf eine weitgehende Differenz in der Pathogenese der Krankheitsbilder ziehen dürfen. Denn ob es im Verlaufe einer Entzündung in der Haut überhaupt zur Narbenbildung kommt oder nicht, das hängt — abgesehen von der Art des Prozesses — im wesentlichen vom Sitz innerhalb der verschiedenen Hautschichten ab. Und so selbstverständlich wir bei tiefreichenden akneartigen Prozessen Narben zurückbleibend erwarten werden, ebenso wenig Veranlassung zu solchen liegt bei der mehrfach erwähnten, auffallend oberflächlichen Situation der bei unseren Kindern beschriebenen Hautveränderungen vor. Eine andere Frage aber ist es, warum es zu den erwähnten Differenzen während des Ablaufes scheinbar gleichartiger Prozesse an der Haut des Erwachsenen und des Kindes kommt und wir werden wohl nicht sehr fehl gehen, als hinreichenden Grund hiefür bestehende Änderungen in der Struktur des Hautgewebes zu beschuldigen. Inwieweit uns dazu anatomische Untersuchungen vergleichender Art berechtigen, darauf werde ich noch zu sprechen kommen.

In aller Kürze zusammengefaßt möchte ich nun also noch einmal sagen, daß ich in dem erwähnten Symptomen-Komplex an der Gesichtshaut der Säuglinge zum ersten Male einen eigenartigen akneartigen Prozeß bei seborrhoischen Kindern wahrgenommen habe. — Es ist doch immerhin sehr bemerkenswert, daß über diese Gegenstände auch in den größeren Handbüchern der Dermatologie nichts zu finden ist, aber auch in den Handbüchern der Kinderheilkunde finden sie sich ebensowenig auch nur angedeutet wie in zusammenfassenden Lehrbüchern der Kinder-Hautkrankheiten, z. B. bei Brandweiner (3). Soweit überhaupt, z. B. von Galewsky (4) in Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderkrankheiten der Seborrhoe Erwähnung getan wird, werden die beiden Typen derselben, die Seborrhoea oleosa und sicca, die letztere als bereits in den ersten Monaten des Säuglingsalters auftretend angeführt, ohne daß irgendwelche Beziehungen derselben zu follikulären Erkrankungen überhaupt und des Gesichtes im besonderen Rechnung getragen wird. Im allgemeinen beginnen die Schilderungen der akneartigen Erkrankungen auch an diesen Stellen mit der



Erörterung der für das Pubertätsalter charakteristischen Erscheinungen. Erst durch eingehende Studien der Literatur aber wurde ich auf einige Quellen geführt, die für die uns interessierenden Veränderungen Aufschluß erbringen.

Während es bei Bohn (5) (die Mundkrankheiten der Kinder. 1866; p. 63) heißt: „Obgleich die Hautdrüsen des Fötus nicht weniger als die seines Darmes sezernieren, wofür die Vernix caseosa und die Seborrhoea neonatorum sprechen, so werden doch Komedonen und Akne der äußeren Decke nicht zur Welt gebracht, weil die Amnios-Flüssigkeit, in welcher sich die Haut des Fötus beständig badet, die Bedingungen zu solchen Prozessen nicht aufkommen läßt", erhebt Küstner (6) in seiner Arbeit über die Komedonen- und Milienbildung im Gesichte der Neugeborenen gegen diesen Autor den Vorwurf, daß er sich vom Gegenteil seiner Behauptung unschwer überzeugt haben würde, wenn er seinen Blick vom Mund aus nur einen Zentimeter höher hätte schweifen lassen, denn auf der Nase des Neugeborenen hätte er gefunden, was er auf der gesamten äußeren Decke vermißte — Komedonen. Er selbst erwähnt die konstante physiologische Komedonen-Bildung auf der Nase der Neugeborenen und stellt sie als ein zweifelsohne allen Geburtshelfern bekanntes Symptom hin. Obzwar ihm somit diese Komedonen eine Eigentümlichkeit der Neugeborenen darstellen, hat er auf diese und gleichbedeutende Follikulartumoren erst seine Aufmerksamkeit gerichtet, seitdem er gefunden hatte, daß ein reichliches oder spärliches Vorkommen die Lösung einer praktisch wichtigen Frage sichern könne, nämlich die über die Reife oder Nichtreife des Kindes. Von diesem Standpunkt aus unterzog er diese Bildungen einer detaillierten Untersuchung. Diese weißen, wenig oder gar nicht prominenten Punkte, mit welchen die Nasenspitze eines jeden Neugeborenen übersät ist, beschreibt er als spindelförmige Erweiterung der Ausführungsgänge einer oder mehrerer Talgdrüsen durch angehäuftes Sekret. Die Epidermis sei über dem Ausführungsgang bis auf die Durchtrittsöffnung der Wollhaare geschlossen und es beruht in dieser fast vollständig schließenden Epidermisplatte der Unterschied zwischen den Komedonen der Neugeborenen und denen der Erwachsenen. Neben diesen Komedonen, die Küstner unter 65 ausgetragenen und 25 nicht ausgetragenen Kindern nur einmal vollkommen vermißte, kommen nach seiner Angabe bei Neugeborenen sehr ähnliche Bildungen in Form weißer, kleinster Pünktchen, besonders in der nächsten Umgebung des Mundes und an der Stirn vor, welche im allgemeinen wohl dasselbe vorstellen wie die Komedonen, aber nach der Eigentümlichkeit der Drüsen, von denen sie sich entwickelten, sich von den Komedonen der Nase unterscheiden. — Während Virchow, Rindfleisch und Hebra für das Milium eine Sekretstauung in dem tieferen Teile des Ausführungsganges als charakteristisch ansehen, fand Küstner, daß der Sitz im Gegensatz hiezu kein regelmäßiger sei. Es könne das Milium sowohl in der Tiefe, in der Mitte des Ausführungsganges und auch nahe der Oberfläche gelegen sein. Mit dem Bilde der

wechselnden Höhe des Miliumkörnchens sei der Vorgang der Wanderung desselben von den Drüsen aus nach oben gegeben. Makroskopisch bestehen Unterschiede zwischen diesen Milienbildungen und den Komedonen der Nase, indem die ersteren weißer, glänzender, die Komedonen gelber, opaker erscheinen. In einer Statistik über 90 Kinder ergab sich, daß 25 nichtausgetragene auffallend deutlich Komedonen auf der Nase und fast stets viel Milien, besonders diese reichlich, aufwiesen. Nur bei einem nicht ausgetragenen Kinde fanden sich wenige Komedonen und kein Milium, unter 65 ausgetragenen Kindern boten nur 2 Milien in größerer Menge. — Nach Küstners Angabe verschwanden die Miliumkörnchen meist schon nach wenigen Tagen, indem durch die Manipulationen des Waschens die dünne Epitheldecke weggerissen wird, wonach nur losere Epidermisfragmente zurückbleiben und schon nach einer Woche keine Spur von dem Prozesse zu bemerken ist. Die Komedonen dagegen an der Nase behalten länger ihre ursprüngliche Form; Küstner konnte sie bis zu 8 Monaten wahrnehmen. Er ist sogar der Ansicht, daß diese Zysten bei sehr viel Menschen wohl das ganze Leben über bestehen bleiben. Im wesentlichen hat er festgestellt, daß, je weiter bis zur etwa 30.—32. Intrauterinwoche sich ein Kind befand, umso deutlicher meist die Komedonen der Nase waren, umso zahlreicher aber besonders die Milienbildungen in der Umgebung des Mundes, beziehentlich an anderen Stellen des Gesichtes bestanden. Die Ursache für diese Veränderungen scheint dem genannten Autor der höhere Druck zu sein, unter dem sich das Kind in utero befindet und der für diese Sekretverhaltungen eine veranlassende Rolle spiele.

Äußerst bemerkenswert für den uns interessierenden Gegenstand sind die grundlegenden Untersuchungen Epsteins (7) „Über die Milien im Gesichte der Neugeborenen". In dieser Arbeit ist eine vollkommen erschöpfende klinische und anatomische Beschreibung der damals noch mit den Synonymen, Milium, Grutum, Komedo, Strophulus albus bezeichneten Gebilde im Gesichte des Neugeborenen gegeben. Auf Grund seiner anatomischen Befunde sieht Epstein in diesen kleinen Tumoren Retentionszysten, entstanden durch Ansammlung des Talgdrüsensekretes. Auch über den Verlauf dieser Gebilde berichtet der Autor eingehend. Der Bestand derselben überdauere selten 2—3 Wochen, die Rückbildung erfolge bei einem Teil durch die in den ersten Tagen eintretende Desquamation, bei einem anderen durch mechanische Prozeduren (Waschen etc.) oder endlich durch Resorption. Ganz besonders hervorhebenswert erscheint mir bei Epstein ein Passus, den ich deshalb in wörtlicher Anführung des Originals wiedergeben will:

„Nicht selten rötet sich die Umgebung der Milien, die zugleich etwas größer, vorspringender und opaker werden. Die Milien haben sich auf solche Weise in kleine Aknepusteln verwandelt, die dann ihren regelmäßigen Verlauf nehmen. Bei manchen Kindern findet man dann schon in den ersten Tagen eine mehr weniger reichliche Akneeruption im Gesichte, die in bezug auf Sitz und Zahl den früher vorhandenen



Milien entspricht, und wenn sie besonders die Nasenspitze und die Höhen der Wangen ergriffen hat, an das Bild der Akne rosacea des späteren Alters erinnert."

Was die Pathogenese der von ihm untersuchten Retentionszysten anlangt, faßt Epstein als auslösendes Moment jene hochgradigen Abschilferungsprozesse auf, die an den allgemeinen Decken und in vollkommener Analogie hiezu an den Schleimhautdecken während des Fötallebens vor sich gehen, und deren Ursache in dem Wachstum und der Flächenausbreitung dieser Organe gelegen ist. Diese an der freien Hautoberfläche sich abspielenden Vorgänge setzen sich aber auch auf die als Einstülpungen der Haut angelegten drüsigen Einlagerungen, die Talgdrüsen, fort und daraus erklärt sich die reichliche Talgsekretion an den Hautdecken des Fötus in den letzten Schwangerschaftsmonaten resp. in der ersten Lebensperiode. Auch den Zusammenhang dieser Prozesse mit der Seborrhoe des Säuglingsalters erwähnt Epstein bereits und erblickt in ihnen einen „Beweis der Disposition des kindlichen Talgdrüsenapparates zu einer exzessiven Produktion des Sekretes". Die Entstehung der Milien sei so zu erklären, daß durch reichliche Produktion des Hauttalgs die Ausführungsgänge der Talgdrüsen beträchtlich erweitert würden, die Entleerung des Sekretes aber infolge der Verlegung der letzteren durch überreichlich abgestoßene Epithelien behindert sei „und die Epidermis dann über die verödete Mündung hinüberwuchert".

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, macht Epstein — im Gegensatze zu Küstner — keinen Unterschied zwischen den eigentlichen Milien und den Komedonen, da den letzteren ebenso wie allen übrigen Follikularzysten im Gesichte des Neugeborenen die ununterbrochen darüber gespannte Epidermisdecke gemeinsam sei. Man könne beim Neugeborenen nicht in dem vom Erwachsenen gebräuchlichen Sinne von einem Komedo sprechen, „man müßte denn zur Bereicherung der dermatologischen Terminologie einen Comedo neonatorum unterscheiden, der mit dem Comedo adultorum nichts als die Lokalität (Nase) gemeinsam hat, im übrigen sich jedoch wie das Milium verhält." Makroskopisch gebe es alle möglichen Übergänge zwischen den Milien und den an der Nase befindlichen Follikularzysten. Auch in dem mikroskopischen Bilde der Retentionszysten der Nase sah Epstein regelmäßig die Kugelform mehr weniger gewahrt, während er die Spindelform nicht als charakteristisch für dieselben ansehen kann. Er kommt zu dem Schlusse, daß die Retentionszysten sowohl der Nase als auch des Gesichtes mit dem gemeinschaftlichen Namen „Milium" zu bezeichnen wären, da ihnen allen der subepidermoide Sitz als charakteristische Eigenschaft zukomme. Dagegen gehöre der nach außen sich öffnende Komedo einer späteren Zeit an. Die Retentionszysten an der Nase des Neugeborenen „gehen schon in den ersten Wochen meist durch Resorption verloren; wohl aber geben die schon beim Neugeborenen sehr weiten Mündungen der gewöhnlich champagnerglasförmig nach außen mündenden Ausführungsgänge der Talgdrüsen an der Nase im späteren Alter Gelegenheit zur Verunreinigung durch eindringende

Elemente und zur Bildung wahrer Komedonen". — Anhangsweise sei übrigens erwähnt, daß Epstein sich gegen die Ansicht Küstners, daß die Reichlichkeit der Milien ein Urteil über die Reife oder Unreife eines Neugeborenen gestatte, ausgesprochen hat.

Seit diesen Untersuchungen Epsteins, die bereits in das Jahr 1878 fallen, finde ich in der Literatur, soweit sie mir zur Verfügung steht, keinen wesentlichen Beitrag zu der uns hier interessierenden Frage bis zu der in den französischen Annalen des Jahres 1905 von Jaquet und Rondeau8) publizierten Arbeit über vernix caseosa, heredo-seborrhoea und acue foetalis. — Die genannten Autoren, denen übrigens die Publikation Epsteins vollkommen unbekannt ist, beschäftigen sich in dieser ihrer Arbeit sehr eingehend mit den körnchen- und knötchenförmigen Einlagerungen an der Haut des Gesichtes Neugeborener, welche bald in mehr diffuser Anordnung, bald mehr zu Gruppen gestellt, auftreten, teils in intakter Haut „Miliaria sebacea," teils auf leicht gerötetem Grunde „acne sebaceé enfantile". Gelegentlich sind sie von einem Haare durchbrochen, aus welchem Umstande bereits der Zusammenhang mit den Talgdrüsen mit Sicherheit hervorgeht. Auf Druck entleeren sich aus diesen Knötchen weiße wurstförmige Talgmassen. Übrigens bestünden weitgehende Differenzen in bezug auf die Lokalisation der Eruption. Das Auftreten der Miliaria sebacea und der Akne sebacea sei bis zum 4. Lunarmonate zu verfolgen; ganz deutlich wären die Erscheinungen beim Fötus im 6. bis 7. Monat, von welcher Zeit an sie bis zur Geburt progredient seien. Die Resorption der Knötchen erfolge entweder spurlos, so daß man im allgemeinen bei Kindern von 2—3 Monaten keinerlei Zeichen mehr nachweisen könne, oder aber mit Hinterlassung eines feinen Schuppenfransensaumes. Die histologische Untersuchung ergab, daß die fraglichen Gebilde aus Talgdrüsen mit ampullären, zystischen Erweiterungen bestünden, in welchen sich Haare, Talgmassen und öltropfenähnliche Gebilde finden. Die zystischen Erweiterungen der Talgdrüsen hätten bald einen intraepidermoidalen, epidermoidalen, bald dermalen Sitz. Klinisch fanden Jaquet und Rondeau eine frappante Ähnlichkeit der Miliaria sebacea und Akne fötalis mit der Seborrhoea adultorum, zunächst im Hinblick auf die beiden gleiche Lokalisation. Sie wollen übrigens auch eine kausale Beziehung zwischen der mütterlichen Seborrhoe und der „Miliaria acneique" — wie sie die kindliche Affektion an anderer Stelle nennen — feststellen können, was aus einer tabellarischen Zusammenstellung über 274 Geburten hervorgehen soll, welche unter anderem zeigt, daß bei Kindern mit reichlicher miliaria sebacea die Mütter in 63 von 100 Fällen ausgesprochene Zeichen von Seborrhoe darbieten. Sie finden ferner nicht nur die Neigung zum seborrhoischen Zustande unter der Form der miliaria sebacea und acne foetalis hereditär, sondern wollen auch häufig eine Erblichkeit in der Lokalisation derselben gesehen haben, indem diese Zustände der Kinder gelegentlich eine analoge Lokalisation mit den erweiterten seborrhoischen Follikeln der Mutter aufgewiesen haben sollen, was ganz besonders die Wichtigkeit des hereditären Faktors

zu beweisen scheine, so daß sie zu dem Schlusse kommen, daß die miliaria sebacea und acne foetalis oft wenigstens als Ausdruck der Heredo-Seborrhoe aufzufassen seien.

Im allgemeinen aber sehen Jaquet und Rondeau in der miliaria sebacea nur die einfache Steigerung eines allen Kindern ohne Ausnahme gemeinsames Phänomen im Bereiche der Talgdrüsen, für die sie bemüht sind, eine tieferliegende, organische Ursache festzustellen. In Anlehnung an die durch tausendfältige klinische Erfahrung festgelegte innige Beziehung zwischen der Funktion der Geschlechts- und der Talgdrüsen, wie sie in dem geläufigen Bilde der Pubertätsakne zum Ausdruck kommt, weisen sie darauf hin, daß eine analoge Beziehung bestehe zwischen der Entwicklung des Genitalapparates, derjenigen der Milchdrüsen und der miliaria sebacea facialis. Gegen das Ende des 4. Monates des embryonalen Lebens ende die Phase der sexuellen Indifferenz. Um diese Zeit beginne die Entwicklung des Geschlechtsapparates besonders aktiv zu werden, schwellen die Milchgänge an. Es bestehe also in der embryonalen Periode eine wahre Pubertätskrise, eine „Pubertät en miniature“ oder — um mit den eigenen Worten der Autoren zu sprechen —: „Die Pubertät müsse angesehen werden als ein Drama in zwei Akten, von denen der eine kürzere, weniger vollständige, intrauterine, sich von dem anderen durch einen langen, stummen Zwischenakt trennt.“

Auch die soeben besprochene Arbeit Jaquets und Rondeaus hat bis heute durchaus keine Beachtung gefunden. Vor wenigen Monaten erst ergreift Jaquet 9) in der Lesser-Festschrift des „Archivs f. D. u. S.,“ B. CXII, zu demselben Gegenstande noch einmal das Wort und führt Klage darüber, daß seine früheren Untersuchungen weder bestätigt noch bekannt geworden seien. Er beschäftigt sich in dieser neueren Publikation u. a. wieder damit, die Heredität der Seborrhoe festzustellen, weist im übrigen nach, daß sie gastrointestinalen Ursprungs sei.

Nun liegt noch eine sehr interessante Arbeit „Über angeborene Sekretstauung in den Talg- und Schweißdrüsen. (Miliaria sebacea Jacquet et Hidrocystomatosis congenitalis.)“ von Hinslmann (10) aus der v. Franquéschen Universitäts-Frauenklinik in Gießen zu diesem Gegenstande vor. Er berichtet über ein Kind, das völlig ausgetragen zur Welt kam, mit einer großen Zahl kleinster Bläschen, die sich besonders an der Haut des Gesichtes, am behaarten Kopfe, spärlich an Brust und Rücken, vereinzelt am ganzen Körper, vorfanden. Die Handteller waren frei. Die Bläschen waren weißlich, nicht ganz stecknadelkopfgroß. Auch die Fußsohlen waren reichlich mit Bläschen besetzt, die hier aber einen andersartigen Charakter zeigten und das Aussehen gekochten Sagos aufwiesen. Am Rücken fanden sich 15 Naevi. Die Rückenhaut zeigte einen auffallend dichten Haarwuchs. Die Bläschenbildung nahm in den ersten Tagen beträchtlich zu, so daß der ganze Körper mit Ausnahme der Lumbalgegend und der Hände so stark befallen war wie das Gesicht. Am 3. Tage kam es stellenweise zur Bildung eines roten Hofes, dann unter bräunlicher Verfärbung zur Rückbildung der Effloreszenzen, die unter außer-

ordentlich festhaftender Schuppung erfolgte. Unterhalb der Schuppen konnte man auffallend erweiterte Follikel feststellen. Am 7. Tage soll die Haut glatt gewesen sein. Im weiteren Verlaufe kam es noch zu mehrfachen Nachschüben, so trat noch am 30. Tage eine abermalige Verschlimmerung des Prozesses auf, indem die entzündlichen Erscheinungen, die überhaupt sukzessive deutlicher geworden waren, das Bild nunmehr vollkommen beherrschten. „Statt der Bläschen hatten sich harte, rote, stecknadelkopfgroße Prominenzen gebildet, die stellenweise zu mehreren, auf einer intensiv geröteten und vielleicht etwas erhabenen Hautpartie saßen. Im Gesicht war die Haut diffus gerötet und geschwollen.“ — — —

„Der papulöse Charakter dieser Exazerbation hatte mit den zahlreichen noch vorhandenen Bläschenüberresten zu einer starken Rauhigkeit der Haut geführt. Erst 2 Monate post partum war das Kind im wesentlichen frei von der Hautaffektion. Es bestand noch ein hartnäckiges Ekzema seborrhoicum capitis et faciei.“

Die mikroskopische Untersuchung der Bläschen (Gesicht und Brust) ergab anfänglich einen Pfropf verfetteter Epithelien, Lanugohärchen und freie Fetttropfen; später in zunehmender Menge Leukozyten und endlich Kokken in Traubenform.

Verf. schloß auf eine Affektion der Talgdrüsen mit primärer Stauung des Talgdrüsensekretes in den Haarbälgen, zu der später mit dem Eindringen der Kokken entzündliche — akneartige — Erscheinungen hinzutraten. Der Vollständigkeit halber — und aus später zu erörternden Gründen — sei ferner erwähnt, daß die Bläschen der Fußsohlen sich als Schweißdrüsenzysten erwiesen, und es erscheint im höchsten Grade interessant, daß Hinselmann mit Hinweis auf die Experimente Schidachis, welche den Beweis erbrachten, daß durch Verlegung des peripheren Abschnittes der Schweißdrüsen Zystenbildungen entstünden, die Möglichkeit einer kongenitalen Unwegsamkeit des peripheren Endes des Ausführungsganges als Ursache für die Entstehung dieser zystischen Bildungen an den Schweißdrüsen der Fußsohlen ins Auge faßt.

Dabei müsse es dahingestellt bleiben, ob die kongenitale Unwegsamkeit des intraepidermoidalen Teiles des Ausführungsganges auf eine verspätete Anlage der Drüsen oder quantitativ oder auch qualitativ veränderte Wachstumsvorgänge der Epidermis zu beziehen ist.

Bezüglich der Talgdrüsenaffektion läßt es Hinselmann — mangels histologischer Untersuchung des Falles — unentschieden, ob die Talgretention durch einen absoluten Verschluß des Ausführungsganges oder durch ein Mißverhältnis zwischen Sekretmenge und Weite des Ausführungskanals bedingt war, doch sprächen verschiedene Gründe für den zweiten Modus, daß nämlich der Miliaria sebacea ein Mißverhältnis zwischen Weite des Ausführungsganges und Sekretmenge zugrunde liege Er repliziert hiebei auf Jacquets und Rondeaus, sowie Küstners histologische Befunde, welche die Stauung des Talgdrüsensekretes in den Ausführungsgängen bei geöffnetem Haarbalg dargetan hätten, so daß es sich in seinem Falle nur um eine extreme Steigerung und Ausdehnung



eines fast physiologischen Vorganges handle. Der miliaria sebacea liege also wie der Pubertätsakne die Hypersekretion der Talgdrüsen zugrunde. Ob noch eine Hyperkeratose des Follikeltrichters die relative Enge des Ausführungsganges verstärkt, müsse dahingestellt bleiben, auf keinen Fall sei sie die einzige Ursache. Für die energische Talgsekretion aber sei die Veranlassung nicht nur durch die Veränderung der äußeren Funktionsbedingungen der Haut, sondern vor allem durch einen mächtigen inneren Faktor, den Haarwechsel, gegeben.

Wir wollen nunmehr über eigene anatomische Untersuchungen berichten, die sich auf den vorliegenden Gegenstand beziehen. Da es zunächst nicht möglich war, Material von Kindern, die den beschriebenen akneartigen Komplex von Hauterscheinungen darboten, histologisch zu untersuchen, so schien es uns wünschenswert, die Gesichtshaut mit besonderer Berücksichtigung der Nasolabialgegend bei Föten und Neugeborenen überhaupt auf die Verhältnisse und Veränderungen im Bereiche der Talgdrüsen einer Betrachtung zu unterziehen. Dem Vorstande des pathologisch-anatomischen Institutes, Herrn Professor Ghon, bin ich für die liebenswürdige Überlassung des Materials zu größtem Danke verpflichtet.

Untersucht wurde die Haut der Nasolabialgegend eines Fötus aus dem fünften, eines aus dem sechsten, zweier aus dem siebenten Lunarmonat, ferner die von vier Neugeborenen, die eines vier Wochen alten Säuglings und eines ein Jahr alten Kindes. Irgendwelche Angaben über die makroskopische Beschaffenheit der untersuchten Hautpartien standen mir nicht zur Verfügung.

Endlich aber war ich noch in der Lage, Material von einem in der siebenten Lebenswoche verstorbenen Säugling zu untersuchen, welcher die sogenannten „Milien“ der Neugeborenen im Gesichte in ausgeprägtester Weise zur Schau trug und bei dem diese Veränderungen bei Lebzeiten zu beobachten und zu verfolgen möglich war. Das Kind war am 16. Oktober 1912 zur Welt gekommen. Die Krankengeschichte enthält eine Notiz vom 26. Oktober: An der Nasenspitze sowie an den Nasenflügeln deutlich erweiterte Talgdrüsen. Am 5. Oktober: Die erwähnten erweiterten Talgdrüsen noch ebenso deutlich. In gleicher Weise bestanden diese Veränderungen auch noch, als das Kind am 4. Dezember zur Obduktion gelangte. Die pathologisch-anatomische Diagnose



lautete: Phlebitis suppurativa der rechten Nabelarterien, Dekubitus, Erysipel, Pleuritis, Peritonitis, Erweichungsherd im Gehirn, Pachymeningitis.

Das gesamte uns zur Verfügung stehende Material wurde in Alkohol fixiert, nach Paraffineinbettung in Serien untersucht und den gebräuchlichen Kern- und Bindegewebsfärbungen unterzogen.

Die Ergebnisse nun sind kurz folgende:

Während wir in allen übrigen Fällen an den untersuchten Hautpartien keinerlei wie immer geartete Besonderheiten erheben konnten, fanden sich bei dem einen der Föten aus dem siebenten Lunarmonate, bei einem ausgetragenen Neugeborenen, bei dem vier Wochen alten und dem zuletzt angeführten, in der siebenten Lebenswoche verstorbenen Säugling auffällige Abweichungen von der Norm vor. Es waren dieselben wohl in sehr verschiedenem Grade entwickelt, am meisten bei dem schon intra vitam daraufhin beobachteten Kinde vorhanden, da sich aber überall alle möglichen Übergänge der sonst in ihrem Wesen völlig gleichartigen Befunde feststellen ließen, will ich sie einer gemeinsamen Besprechung unterziehen.

Die Haut als Ganzes erscheint vollkommen normal, ihr Gewebe aber besonders zellreich. Auf den ersten Blick fallen Veränderungen an den Talgdrüsen auf. Zunächst was ihre Reichlichkeit, ihre Größe und Ausbildung anbelangt. Es ist wohl eine allbekannte Tatsache, daß in den von uns untersuchten Partien die Talgdrüsen im histologischen Bilde de norma prävalieren, da sich um die Wollhaare der Nase gewöhnlich sehr große Drüsen-Komplexe vorfinden. Nichtsdestoweniger mußte uns an dem vorliegenden Materiale die ganz besonders reichliche Ausbildung und starke Entwicklung der Drüsen auffallen, dies um so mehr, als wir eben an anderen untersuchten Fällen in derselben Lokalisation die gleichen Veränderungen durchaus nicht in derselben Weise ausgesprochen fanden. Hier beherrschen die Talgdrüsen vollkommen das histologische Bild. Sie erfüllen die Kutis fast in ihrer Gänze und reichen auffallend weit in die Tiefe unter die Haare hinab. Die auffälligsten Veränderungen aber bieten die Ausmündungen der Haartalgfollikel resp. die Ausführungsgänge der Talgdrüsen

selbst. Im Bereiche der gemeinsamen Ausführungsgänge, relativ seltener an der Einmündungsstelle der Talgdrüsen in den Haarbalg, finden sich mehr minder mächtige zystische Dilatationen dieser sonst schlauchartig angelegten Hohlräume. Sie sind sehr häufig so gewaltig, daß man sie mit freiem Auge als bis 1 *mm* weite Löcher an den Präparaten wahrnehmen kann, und in einzelnen Präparaten sind diese Löcher so zahlreich nebeneinander gelegen, daß die Schnitte infolgedessen ein förmlich siebartig durchlöchertes Aussehen darbieten. Ihre Form ist eine sehr variable und im wesentlichen davon abhängig, wo der Schnitt das Gebilde getroffen hat. Im allgemeinen überwiegt die elliptische Form mit senkrecht zur Hautoberfläche gestelltem Längsdurchmesser, was besonders von jenen zystischen Bildungen gilt, denen wir in den tieferen Regionen der Haut begegnen. Die weiter nach aufwärts gelegenen zeigen vielfach kreisförmige Konturen, verschmächtigen sich endlich nach oben zu in dem Grade, als ihre obere Begrenzung der Epidermis sich nähert, wodurch birn- und retortenförmige Gestalten entstehen. Endlich gelangen mehr spindelförmige oder zylindrische Erweiterungen zur Beobachtung. Daß diese Zysten ausschließlich dem Haarbalg und der Talgdrüse oder einem von beiden angehören, geht an der Hand der Seriendurchmusterung einwandfrei hervor, wenn auch gelegentlich bei Besichtigung eines einzelnen Schnittes daran Zweifel entstehen könnten. Alle diese Zysten münden entweder frei oder, wie dies eben in der Natur der Sache gelegen ist, durch Vermittlung eines Haarbalgtrichters nach außen, was die Serienuntersuchung mit aller gewünschten Deutlichkeit zeigt. Die Wand der Zysten besteht aus einer meist mehrfachen Lage plattgedrückter Epithelzellen, die im allgemeinen keine Neigung zur Verhornung erkennen lassen, was wenigstens von den in den tieferen Kutisschichten angetroffenen Zysten allgemeine Gültigkeit hat. Anders liegen die Verhältnisse bei den oberflächlicher gelegenen Zysten, die an ihrem oberen Rande nach dem Deckepithel ausmünden. Hier setzen sich die Verhornungsprozesse vom Oberflächenepithel weit nach unten am oberen Pol der Zyste fort, zumeist — und das scheint mir sehr wichtig zu betonen — sieht man die Zysten nach oben in Form einer

Spitze zulaufen. Die Ausmündungsstelle an der freien Oberfläche macht dann den Eindruck eines relativ engen Porus, in welchem sich eine auffallend starke Keratose bemerkbar macht, die sich auf den oberen Teil der Zystenwand in nach abwärts abnehmendem Grade fortsetzt. Man hat so vielfach den Eindruck, als ob die Zyste von oben her durch radiär nach abwärts auseinander weichende Hornlamellen direkt verschlossen wäre, bis weitere Schnitte dann das enge Lumen im Zentrum dieser Hornplatten zur Anschauung bringen. Diese Verhornungsprozesse erscheinen in sehr verschiedenem Grade vorhanden: manchmal scheint die Ausmündungsstelle der Zyste im Verhältnis zu ihrer Größe auffallend eng; dann pflegt auch die ihn erfüllende Hornmasse besonders stark ausgeprägt und setzt sich dann auch besonders deutlich auf den oberen Teil der Zystenwand fort. Andrerseits ist dort, wo — wie erwähnt — die Zysten mit besonders breitem Halsteil nach außen münden, die Verhornung durchaus nicht in demselben ausgeprägten Grade zu beobachten. Was aber nochmals als allgemeine Regel festgestellt werden muß, das ist, daß diese Zysten, ganz einerlei welcher Größe, welchem Sitzes, welcher Form, regelmäßig eine — wenn auch manchmal sehr kleine — Verbindung mit der Hautoberfläche besitzen. Was ihren Inhalt betrifft, so fanden wir an unseren in Alkohol fixierten Präparaten den offenbaren Hauptbestandteil — die Talgmassen — ausgefallen. (Der Vollständigkeit halber sei übrigens erwähnt, daß wir von dem Materiale eines Falles Gefrierschnitte mit Sudan-Hämatoxylin färbten und dabei farbenprächtige Bilder von dem fettgefärbten Zysteninhalt erhielten; es fiel uns dabei ferner der starke Fettgehalt der Epidermisschuppen und die bedeutende Einölung der Haare auf.) Dagegen waren im Lumen der Zysten zumeist mehr minder reichlich abgestoßene Zellelemente anzutreffen, die beträchtliche Schrumpfungsprozesse aufwiesen und sich mit sauren Farbstoffen blaß färbten. Der Verhornungsprozesse an der Ausmündungsstelle der zur Oberfläche strebenden Zysten wurde bereits Erwähnung getan. Wo sich die Erweiterung in einen Haarbalg öffnete, war durchaus nicht selten das typische Bild der konzentrisch geschichteten Hornlamellen des Komedo zu finden. Hier bemerkte man dann auch häufig die Lanugines,

zumeist durch den Zysteninhalt an die Wand gedrängt, unterhalb der peripheren Hyperkeratose des Follikelhalses umgebogen, abgebrochen, stellenweise aber auch durch diese hindurch nach außen strebend.

Hinzufügen wollen wir, daß von einer Entzündung ebensowenig überhaupt etwas zu bemerken war, wie von etwaigen Mikroorganismen in den Zysten, wenigstens in deren tiefen Anteilen; hingegen sei bemerkt, daß sich an der Oberfläche der Haut und in den Haarbalgtrichtern reichliche Mengen der sogenannten Unnaschen Flaschenbazillen — auch hier ohne jegliches Zeichen von Entzündung — vorfanden.

Endlich muß erwähnt werden, daß sich die beschriebenen zystischen Veränderungen durchaus nicht an allen Haarbalgfollikeln der mikroskopisch untersuchten Partien nachweisen ließen. Neben ihnen waren auch vollkommen normal beschaffene Talgdrüsen und reichlich normal angelegte und ausgebildete Haare vorhanden.

Fragen wir uns nun, was aus den mitgeteilten Untersuchungen klinischer und anatomischer Richtung hervorgeht, so wäre folgendes zu sagen:

Sie haben zunächst gezeigt, daß die als häufige Erscheinung in Form von kleinen weißlichen und gelblichen Pünktchen und Körnchen im Gesichte und speziell an der Nase und ihrer Umgebung beim Neugeborenen zu beobachtenden Einlagerungen, die ihnen bisher besonders von den Kinderärzten immer wieder beigelegte Bezeichnung „Milien“ mit Unrecht tragen. Während die echten Milien, die ja gerade beim Neugeborenen häufig genug vorkommen, nach neueren Untersuchungen (Unna) im mittleren Teile des Lanugo-Haarbalges entstehen, indem sich derselbe nach einer Seite ungemein blasig auftreibt, wobei als Ursache eine Hyperkeratose des Haarbalges vorzuliegen scheint, handelt es sich bei den uns beschäftigenden Knötchen offenbar um Sekretionsstörungen an den Talgdrüsen, respektive im gemeinsamen Haartalgfollikel. Wir haben gesehen, daß der zu den sogenannten Milien führende Prozeß bereits intrauterin in starkem Grade ausgebildet sein kann. Die anatomischen Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich dabei um eine mächtige Zystenbildung in den vollgepfropft erscheinenden und den Eindruck der Vermehrung und Vergrößerung hervorrufenden Talgdrüsen handelt. Es hat sich aber feststellen lassen, daß nicht eine vollkommen abgeschlossene Zystenbildung vorliegt, an der Hand der Serienuntersuchung wurde vielmehr fest-



gestellt, daß die zystisch erweiterten und scheinbar hypertrophierten Talgdrüsen mit der Oberfläche der Haut kommunizieren. Durch diese Momente wären die fraglichen Gebilde den als Komedonen vom Erwachsenen her bekannten Bildungen gleichzustellen. Die Analogie konnte dadurch völlig hergestellt werden, daß hier wie dort sich eine Hyperkeratose des Follikels resp. des freien Ausführungsganges der Talgdrüse nachweisen ließ, unterhalb der es zu den zystischen Erweiterungen gekommen war. Aber nicht nur, die Anatomie der einzelnen Effloreszenzen weist diese Übereinstimmung auf, auch die Lokalisation der Erscheinungen läßt vielmehr die Gleichstellung dieser Gebilde mit den Komedonen vollkommen gerechtfertigt erscheinen. Und wie wir beim Erwachsenen auf dem Wege der Komedonen die Akne entstehen sehen, so sehen wir auch beim Neugeborenen gelegentlich einen Komplex von Krankheitserscheinungen ablaufen, welcher neben dem Vorhandensein der sogenannten Milien Hautveränderungen in sich schließt, die wir nach allen klinischen Erscheinungen wiederum der Lokalisation, der Form und dem Ablauf der Einzeleffloreszenzen nicht anders als in das Gebiet der Akne gehörig registrieren können. Es muß als mehr als auffällig bezeichnet werden, daß dieser Symptomenkomplex bisher noch nicht schärfer präzisiert und eingehender gewürdigt wurde. Freilich, wunderbar kann es uns nicht gerade dünken, wenn beim Neugeborenen mit patenten Störungen im Bereiche der Talgdrüsen es hie und da einmal zu ähnlichem kommt, wie beim Erwachsenen. Aber wir müssen wissen, daß es einen der Pubertäts-Akne klinisch und anatomisch vollkommen analogen Prozeß beim Neugeborenen gibt. Es ist ferner gar keine Frage, daß dieser Prozeß auch pathogenetisch ein getreues Spiegelbild der späteren Akne darstellt. Hier wie dort ist es die Seborrhoe, welche als auslösende Ursache zu betrachten ist, und wir werden diese Erscheinungen mit derselben Sicherheit in Hinkunft der jugendlichen Seborrhoe zurechnen müssen, wie den Milchschorf der Neugeborenen. Was als letzte Ursache der Erscheinungen in Betracht kommt, und jenem Faktor entspricht, der bei der Pubertätsakne durch das Erwachen der Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen gegeben ist, ob diese wiederum bei den Geschlechtsdrüsen des Neugeborenen zu suchen ist, wie Jaqué und Rondeau in ihrer „Puberté en miniature" annahmen, oder aber ob — was uns viel wahrscheinlicher scheint, es die während der Schwangerschaft im gemeinsamen Blutkreislauf von Mutter und Kind wirkenden Hormone sind, die auch bei der Mutter auf die Funktion gewisser Drüsengruppen im Sinne der höchsten Funktionssteigerung erregend wirken, muß heute dahingestellt bleiben. Anderseits darf nicht übersehen werden, daß als be-



günstigendes Moment für das Entstehen der Erscheinungen jene in den letzten intrauterinen Lebensperioden sich abspielenden Wachstumsanomalien im Bereiche der kindlichen Haut zu bedenken sind, auf welche schon Epstein das Augenmerk hingelenkt hat.

Jedenfalls sind wir der Ansicht, daß man jenen — „Milien"-artigen Bildungen im Gesichte des Neugeborenen mit der Bezeichnung „Milien" oder „Miliaria sebacea" — denn auch der Ausdruck Miliaria ist unrichtig, da er bereits anderweitig vergeben, nicht gerecht werden kann, vielmehr dieselben als Comedones neonatorum zu bezeichnen hätte. Andererseits würden wir vorschlagen, für den von uns geschilderten und mit den milienartigen Bildungen und der Seborrhoe der Neugeborenen in unbedingtem ursächlichen Zusammenhang befindlichen akneartigen Prozeß die Bezeichnung „Akne neonatorum" zu wählen.

Herrn Professor Epstein erlaube ich mir für die wohlwollende Förderung dieser Arbeit den verbindlichsten Dank abzustatten.

Literatur.

1. Leiner, C.: Über eigenartige Erythemtypen und Dermatitiden des frühen Kindesalters. Franz Deuticke. Leipzig und Wien 1912. — 2. Kraus, A.: Über das Wesen des sog. Unnaschen Flaschenbazillus. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXVI. — 3. Brandweiner, A.: Die Hautkrankheiten des Kindesalters. Leipzig und Wien. Franz Deuticke. 1910. — 4. Galewsky: Hautkrankheiten. In Pfaundler-Schloßmann Handbuch der Kinderheilkunde. — 5. Bohn: Die Mundkrankheiten der Kinder. 1866. — 6. Küstner: Die Komedonen- und Miliumbildung im Gesichte der Neugeborenen, ein neues Merkmal zur Bestimmung der Reife oder Nichtreife der Frucht. Arch. f. Gynäk. Bd. XII. 1877. — 7. Epstein: Über die Milien im Gesichte der Neugeborenen. Zentralzeitung für Kinderheilkunde. 2. Jahrg. 1878/79. — Jacquet, L. u. Rondeau: Le vernix caseosa, l'hérédoseborrhée et l'acné foetales. Annales de Derm. et de Syph. 1905. T. VI. Nr. 1. — 8. 9. Jacquet, L.: Sur l'hérédo-séborrhée familiale. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXIII.: — 10. Hinselmann, H.: Über angeborene Sekretstauung in den Talg- und Schweißdrüsen. (Miliaria sebacea Jacquet et Hydrocystomatosis congenitalis).

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXIII u. XXXIV.

Fig. 1. Akne neonatorum mäßigen Grades bei einem 2 Monate alten Knaben.

Fig. 2. Akne neonatorum in stärkster Ausbildung bei einem 3 Monate alten Mädchen.

Fig. 3 u. 4. Durchschnittsbilder von zystisch erweiterten Talgdrüsenausführungsgängen der Nasolabialgegend Neugeborener.

Eingelaufen am 4. März 1913.



Aus der k. k. dermatologischen Universitätsklinik in Prag.
(Vorstand Prof. C. Kreibich.)

Über das Wesen des sogenannten Unnaschen Flaschenbazillus.

Von Priv.-Doz. Dr. **Alfred Kraus.**

(Hiezu Taf. XXXV u. XXXVI)

Meine Untersuchungen über die Akne neonatorum, über die ich in der vorausgehenden Arbeit berichtet habe, führten mich des weiteren zu solchen, welche sich mit dem Wesen des Unnaschen Flaschenbazillus beschäftigten.

Bei der klinischen Beobachtung der das Bild der Akne neonatorum in ihren ausgeprägten, hochgradigen Fällen zusammensetzenden reichlichen Pustulation schien es mir wünschenswert, durch die Untersuchung des Pustelinhaltes irgendwelche nähere Aufklärungen zu suchen. Dies um so mehr, als ich — wie ich dort schon des öfteren betonte — mit dem Krankheitsbilde bis dahin alles mehr als vertraut war. Ich will auch gestehen, daß mir — vielleicht gerade deshalb — der Gedanke nahe lag, es könnte sich in den zahlreichen Effloreszenzen vielleicht ein Befund erheben lassen, der Licht auf den eventuellen Erreger der Eruption hätte werfen können.

Die mikroskopische Untersuchung des Pustelinhalts ergab außer Leukozyten, die immer in reichlichster Zahl vorhanden waren, regelmäßig den mehr weniger reichlichen Befund von Unnaschen Flaschenbazillen, d. h. man sah zwischen den Eiterzellen und in den sie umspinnenden Fibrinnetzen die vielgestaltigen, kugelig-rundlichen, flaschenförmigen oder etwas mehr länglichen Gebilde, denen Unna seinerzeit den Namen Flaschenbazillen gegeben hat. (Fig. 1.) Sie waren zumeist unregelmäßig in dem ganzen Aufstrich des Pustelinhaltes zerstreut, nicht ohne daß an einzelnen Stellen die Anordnung zu mehr distinkten, kleineren und größeren Gruppen zu bemerken war. Gerade innerhalb der letzteren waren die Flaschenbazillen für gewöhnlich ohne jede weitere Beimischung vereinigt, während an vielen anderen Stellen der Präparate sich in kleineren

und größeren Mengen andersartige Mikroorganismen, Bazillen sowohl wie Kokken, vorfanden. Sah ich in diesen Befunden mit Rücksicht und unter Vergleichung der bei Untersuchung des Pustelinhaltes von der Akne der Erwachsenen zu erhebenden durchaus keine Besonderheit, vielmehr — wenn auch nur in groben Umrissen — eine gewisse Übereinstimmung, so konnte ich nunmehr eine mir recht auffallende Tatsache feststellen: es fanden sich nämlich außer den erwähnten Flaschenbazillen und andersartigen Mikroorganismen in den Präparaten vom Pustelinhalt in verschiedener Menge Gebilde, welche zunächst und auf den ersten Blick keine andere Deutung zuließen, als daß es sich um Pilzfäden handle.

Es waren längere oder kürzere Fäden, die sich bald aus kürzeren, bald aus längeren Zellen zusammensetzten, die annähernd zylindrisch, doch nicht selten auch mehr gestreckt, eirund bis ellipsoidisch und in der Dicke sehr wechselnd erschienen (Fig. 2), so daß die Fäden stellenweise deutliche Einschnürungen und Anschwellungen zeigten. Die Quermembranen traten deutlich hervor. Die Fäden waren unverzweigt oder deutlich verzweigt, wobei die Seitenäste die gleiche Konfiguration aufwiesen. (Fig. 3, 4.) Nicht selten ließ sich auch an den Enden deutlich die Abschnürung sporoider Elemente nachweisen. (Fig. 2, 3, 4.)

Was die Intensität der Färbung betrifft, die im allgemeinen mit Loefflerschem Methylenblau erfolgte, so zeigten sich hier Differenzen, indem ein Teil der Fäden die Färbung sehr gut annahm, während wieder andere nur in geringem Grade gefärbt erschienen und einen mehr weniger gequollenen Eindruck machten, wie wenn es sich hier um in ihrer Vitalität geschwächte Fäden handeln würde, die das Aussehen heller Schläuche darboten.

Die im vorausgehenden beschriebenen gegliederten Hyphen lagen nun teilweise anscheinend ohne jede Beziehung zwischen den übrigen Komponenten des Pustelinhaltes, andererseits fiel es aber auch auf, daß sich dieselben oft gerade an den Stellen häufiger fanden, an denen der Flaschenbazillus reichlicher und auch isolierter auftrat.

Vielfach wurde mir bereits bei der oberflächlichen Be-

trachtung der Eindruck, daß Beziehungen irgendwelcher Art zwischen dem Flaschenbazillus und den beschriebenen, gegliederten Hyphenfäden obwalten. Nicht selten sah man derartige innige Konnexe zwischen Flaschenbazillen und Fäden, daß man in einzelnen Fällen direkt an eine Entstehung der Hyphenfäden aus Flaschenbazillen einerseits, an eine Abschnürung der Flaschenbazillen von den Pilzhyphen andererseits denken mußte.

Diese — wie gesagt — sich bereits bei oberflächlicher Durchmusterung ergebenden Vermutungen ließen sich nun Schritt für Schritt bei genauem Studium der Präparate als sicher nachweisen. Es konnten alle Stadien des genetischen Zusammenhanges zwischen Flaschenbazillus und Pilzhyphen, wie auch umgekehrt, nachgewiesen werden. Aus den als Flaschenbazillus bezeichneten Gebilden sproßt apikal ein zunächst kurzer Hyphenfaden heraus, der — zuerst einzellig — sich bald streckt; hiebei treten nach und nach Septierungen auf. Seitliche Aussprossungen einzelner Zellen vermitteln die Abgliederung schließlich ebenfalls mehrzellig werdender Äste. Bei einzelnen dieser mehr entwickelten Hyphenstadien konnte andererseits wieder die Bildung und Abschnürung sporoider Elemente beobachtet werden, die im abgelösten Zustande völlig identisch waren mit den Sporen, durch deren Keimung die Pilzhyphen entstanden und die sich völlig mit den zahlreichen isolierten Flaschenbazillen deckten. So bot sich uns aus der Beobachtung der Präparate ein relativ einfacher Entwicklungszyklus dar, welcher vollkommen dem Zyklus eines reduzierten Pilzes entspricht.

Die Flaschenbazillen sind seit ihrer ersten Beschreibung bei einer sehr großen Zahl der verschiedenartigsten, heterogensten Prozesse an der Haut — u. zw. zumeist vermischt mit den verschiedenartigsten Mikroorganismen — angetroffen worden, so daß ihnen nach der heute wohl allgemein herrschenden Anschauung irgendwelche Bedeutung als Kranheitserreger nicht zugesprochen werden kann, wir sie vielmehr als nichtpathogene Kommensalen betrachten dürfen. Bei dem Umstande, als andererseits aber Befunde über ein Vorkommen derselben mit Fadenpilzen in der von mir erhobenen Art noch nicht vorliegen, schien es mir naheliegend, meine Untersuchungen vom Pustelinhalt der Akne neonatorum weiter auszudehnen.



Ich untersuchte daher auf diese Verhältnisse die Haut des Gesichtes, mit besonderer Bevorzugung der Nasolabialfurchen, sowohl bei Säuglingen mit den Erscheinungen der Akne neonatorum, als auch bei solchen ohne diese. Dabei konnte ich feststellen, daß sich bei fast allen Individuen, namentlich aber bei jenen, die entweder eine ausgesprochene Akne neonatorum oder aber überhaupt einen merklichen seborrhoischen Zustand der Gesichtshaut darboten, sowohl Flaschenbazillen als auch jene im Pustelinhalt erhobenen Fäden nachweisen ließen.

Die ausgesprochen fettigen Schuppenauflagerungen der Nasolabialfurchen boten diesbezüglich die schönsten Befunde; in ihnen fanden sich — zumeist zwischen unzähligen Flaschenbazillen — sehr reichliche Fäden von der charakterisierten Form. Der Gehalt solcher Schuppen an diesen Elementen war gelegentlich ein so großer (Fig. 5, 6), daß man bei der mikroskopischen Betrachtung fast denselben Eindruck erhielt, als läge eine Schuppe von Pityriasis versicolor mit ihren reichlichen Pilzelementen vor. Der Unterschied bestand nur darin, daß man hier zwischen den Fäden zahllose sogenannte Flaschenbazillen in ihren verschiedensten, klein- und großkugeligen und flaschenartigen Formen sah, die man eben mit den Sporen des Mikrosporon furfur analogisieren mußte, was deren Form, Reichlichkeit und Lagerung betraf. Und gerade in solchen Schuppenpräparaten und in den Aufstrichen aus der seborrhoischen Nasolabialfurche drängte sich einem der Gedanke von der Zusammengehörigkeit der fadenförmigen und der kugeligen oder flaschenförmigen Gebilde auf den ersten Blick schon auf. Der Übergang der einzelnen Komponenten in einander war hier ein sehr ausgesprochener: Teilung und Zerfall der Fäden, Sprossung und Abgliederung von flaschenbazillenartigen Gebilden konnten fast noch deutlicher beobachtet werden als bei den Ausstrichpräparaten, gewonnen aus dem Pustelinhalt.

Es soll allerdings nicht unerwähnt bleiben, daß sich bei einzelnen Fällen in diesen Aufstrichen von der Nasolabialfurche wohl zahllose Flaschenbazillen, dagegen keine Fäden, vorgefunden haben.

Kontrollweise habe ich ferner auch bei einer Anzahl von Erwachsenen die Nasolabialgegenden daraufhin untersucht und auch hier — wiederum besonders bei ausgesprochen seborrhoischen Personen — wenn auch in viel geringerem Häufigkeitsgrade das Nebeneinandervorkommen von Flaschenbazillen und fädigen Stadien angetroffen.

Die im vorstehenden mitgeteilten unerwarteten Befunde, wie sie sich schon aus der direkten Beobachtung der Aufstrichpräparate ergeben hatten, ließen es mir sehr wünschenswert erscheinen, auch durch Kulturversuch sowohl eine Bestätigung der bisherigen Resultate als auch eventuell weitere Aufschlüsse über den Hyphenpilz zu erlangen. Zu diesem Zwecke nahm ich Impfungen, wiederum mit dem Pustelinhalt von Akne neonatorum und mit dem Abstrich von seborrhoischen Nasolabialfurchen, auf die gebräuchlichen Nährböden vor. Die Kultur erwies sich als sehr schwierig. Der Pilz zeigte keine Neigung auf Nährböden zu gedeihen. Wurden die Kulturen, einerlei welcher Herkunft, bei 37° im Brutofen belassen, so fand ein überaus üppiges Wachstum ubiquitärer Parasiten statt, so sehr, daß es unmöglich war, zu einer Kultur des Pilzes auf diese Weise zu gelangen. Nach vielen Versuchen gelang es endlich, bei Zimmertemperatur eine deutliche Anreicherung des Flaschenbazillus auf Lanolinagar zu erzielen und — zunächst mit Erfolg — auf Maltoseagar zu überimpfen.

Hier gingen dann regelmäßig,[1]) nach wenigen Tagen bereits Kulturen einheitlicher Art in den Strichen auf, welche aus kleinsten kugeligen Kolonien sich zusammensetzen, sehr wenig erhaben waren, eine graugelbliche Farbe und eine auffallend trockene Oberflächenbeschaffenheit zeigten und sich unter dem Mikroskop als mit den in den Aufstrichpräparaten gesehenen Flaschenbazillen in ihrer Form vollkommen identifizieren ließen. Ausdrücklich bemerkt werden muß übrigens, daß der positive Züchtungserfolg gerade bei einem Falle zu verzeichnen war, bei welchem sich in den Aufstrichen vom

[1]) Es sei hier bemerkt, daß allem Anschein nach die Kultur auf künstlichen Nährböden dem Pilz nicht günstig war. Er behielt nur durch einige Wochen eine derartige Vitalität, daß weitere Überimpfungen vorgenommen werden konnten.



seborrhoischen Belag der Nasolabialfalte ausschließlich Flaschenbazillen in reichlichster Menge vorgefunden hatten.

In den erwähnten Kulturen nun fanden sich zunächst Flaschenbazillen und nur ganz kurze austreibende Hyphenelemente, die bald wieder an die Bildung sporoider Stadien schritten. Die im Verlaufe mehrerer Wochen aber wiederholt durchgeführte Untersuchung der Kulturen zeigte schließlich auch hier, daß es mit der Zeit zur Bildung ausgesprochen fädiger, gegliederter Stadien kam. Man bemerkte lange, gegliederte, hier und da deutlich verzweigte Hyphenfäden, die an ihren Enden oft zur Sporulation schritten. Kurz, auch auf den künstlichen Nährböden erwies es sich als sicher, daß zwischen Flaschenbazillen und Hyphenfäden derselbe direkte genetische Zusammenhang existiere, der sich bereits durch die direkte Beobachtung aus den Aufstrichpräparaten ergeben hatte.

Fasse ich nun die Resultate meiner Untersuchungen zusammen, so ergibt sich:

1. Der Flaschenbazillus ist kein Spaltpilz.

2. Er gehört als ein sporoides Entwicklungsstadium zu einem höheren, fadenförmigen Hyphenpilz.

Ferner erscheint es mir hier notwendig, den Gedanken zu äußern, daß es sehr wahrscheinlich ist, daß derartige sporoide, flaschenbazillenartige Stadien nicht immer demselben Pilze angehören, sondern verschiedenen Pilzen, die auch nicht immer näher miteinander verwandt zu sein brauchen.

Nach diesen Ergebnissen mögen nun die bisherigen Untersuchungen über den Flaschenbazillus eine Würdigung und Besprechung finden.

Es mag nicht unerwähnt bleiben, und es ist dies im Hinblick auf die vorstehenden Resultate nicht uninteressant, zu bemerken, daß schon die ersten Untersucher des Flaschenbazillus (siehe Marzinowski und Bogrow) „von den Sporen eines neuentdeckten Pilzes" sprechen, „der des Myzels beraubt war, weshalb man überhaupt an der Pilznatur zweifelte". 1873 sah zuerst Rivolta (1) runde, kernlose Gebilde mit doppelt konturierter Membran, die eine Vermehrung durch Sprossung, jedoch keine Myzelbildung erkennen ließen, in den Schuppen der Psoriasis und vermutete in diesen, von ihm als Cryptococcus psoriasis bezeichneten Gebilden den Erreger der Psoriasis gefunden zu haben.

1874 folgten Malassezs (2, 3) Untersuchungen über die Sporen eines unbekannten myzellosen Pilzes. An den Sporen beschrieb er sproßartige



Knospen, bald erschienen sie größer, rund, mit doppelt konturierter Membran, hauptsächlich bei Alopecia areata, während er sie bei Pityriasis sicca der behaarten Körperteile oval und ohne Membran vorfand. Manchmal wiesen sie einen Inhalt auf, manchmal ließen sie ihn vermissen. Er konnte sie in den oberflächlichen Hornschichten und in den Mündungen der Haarfollikel feststellen und sah sie als spezifisch für die beiden genannten Prozesse an. Diese Malassezschen Sporen wurden dann von Logie (4), Chincholle (5), Courreges (6), Hardy (7, 8) bestätigt, von Eichhort (9) und Majocchi (10) bei Alopecia areata gesehen, Klamann (11) glaubte, in ovalen und runden, den Hefen ähnlichen Sporen die Ursache der Seborrhoea capillitii gefunden zu haben. 1884 sprach Bizzozero (12, 13) die fraglichen Gebilde mit aller Entschiedenheit für Hefezellen an und unterschied große, kugelige Formen als Sacharomyces sphäricus und kleine ovale als Sacharomyces ovalis. Beide erklärte er nach Untersuchungen an der behaarten Haut von hundert gesunden Leuten als jeglicher pathogenen Wirkung entbehrende Saprophyten. Boeck (14) 1886 berichtet in seinen Beobachtungen über einige in der menschlichen Haut befindliche pflanzliche Parasiten, daß er die Malassezschen Sporen bei allen an Pityriasis capitis leidenden Menschen, ferner bei dem von französischen Autoren beschriebenen ekzème marginé und endlich bei den meisten Menschen überall auf gesunder Haut angetroffen habe. Er sieht in den verschiedenen, runden und ovalen Formen Übergangsformen derselben Art, über deren möglicherweise pathogene Bedeutung er jedoch noch nicht klar sei. Pekelharing (15) züchtete aus Seborrhoea capillitii einen Parasiten, welcher mit dem von Malassez und Bizzozero beschriebenen identisch war und von Oudemann (15) als Genus sacharomices, varietas S. capillitii, klassifiziert wurde, wobei ein genetischer Zusammenhang zwischen den runden und ovalen Formen festgestellt wurde. Payne (1886) (16) fand in einem vernachlässigten Falle von Pityriasis capitis neben massenhaftem Mikrosporon furfur auch Sacharomyces ovalis seu capillitii und Gamberini (17) (1891) machte auf Hefezellen als eine der Ursachen der Pityriasis capitis aufmerksam.

Im Jahre 1891 brachte Unna eine ganz neue Auffassung über das Wesen der fraglichen Gebilde. In seiner Arbeit über „Die Färbung der Mikroorganismen im Horngewebe" spricht er die Ansicht aus, daß dieselben gar nicht Sporen von Pilzformen seien, sondern daß die verschiedenen Gebilde verschiedene gequollene Formen eines und desselben Bazillus darstellten, welchem er den seither gebräuchlichen Namen „Flaschenbazillus" beilegte. Er gab damals folgende Beschreibung: „Die Flaschenbazillen sind sehr polymorphe Organismen. Wo sie in größeren Mengen beisammenliegen (in den Kulturen, in Komedonen etc.), sind sie meist kurzzylindrisch mit verjüngten Enden bis länglich oval, etwa 1 μ breit, 2 μ lang. Vereinzelt quellen sie zu rundlichen Gebilden von doppeltem und dreifachem Umfange auf und dabei sehr oft, auf den Schuppen fast regelmäßig, nur in einer Längshälfte oder in einer mehr als in der anderen, woraus eben die „Flaschenform" entsteht, die einerseits in



Birn-, Kegel- und Kugel-, seltener Dumbellform übergeht, andererseits in dickere Stäbchen von doppelter und dreifacher Länge. Diese vielgestaltigen großen Elemente messen von $1^1/_2$—3 μ Breite und 2—4 μ Länge. Man unterscheidet deutlich einen Kern von einer breiten Hülle. Ältere Exemplare färben sich nur noch in unregelmäßig verteilten Bröckeln. Sie vermehren sich durch Teilung; die scheinbare „Sprossung" beruht auf sekundärer „Auftreibung". — Auch in der späteren Arbeit über „Natürliche Reinkulturen der Oberhautpilze" gibt Unna auf einer Tafel „das von der Pityriasis capitis her allbekannte Bild der Flaschenbazillen wieder (Sporen Malassez). Man sieht sehr deutlich alle Übergänge von einfachen großen Bazillen zu einseitig geschwollenen Flaschenformen und hier und da zu total geschwollenen Ei- und Kugelformen".

1894 unterschied Hodara (21) zwei Arten von Flaschenbazillen, Stäbchen und rundliche Gebilde. In dem ersten Falle kleine, mittelgroße, große und größte Stäbchen, sämtlich von unregelmäßiger Form und keines dem anderen gleichend, so daß ihre Beschreibung, wie der Autor sagt, nicht leicht ist. Bei der zweiten Art, den rundlichen Gebilden, bestehen zwei typische, daneben aber auch unregelmäßige Formen. Von den typischen Formen entspräche die erstere der Flaschenform Unnas. Der Inhalt erscheine bald leer, bald gefüllt. Die zweite typische Form sei die kugelige. Für alle diese typischen Formen hat er die Bezeichnung „Flaschen-Kugel-Bazillen (Bacilles à Flacons-Ballons)" gewählt. Unter den geschwollenen unregelmäßigen Formen kommen einzelne vor, die konisch sind, andere wieder bestehen aus zwei kugeligen, übereinander liegenden Gebilden, die häufiger von ungleicher, als von gleicher Größe sind. Die Größe der Flaschenbazillen sei eine recht schwankende. Hodara beschreibt ferner das Wachstum der Flaschenbazillen, das in der Weise vor sich gehe, daß die kleinen Stäbchen auswachsen und dann teilweise oder im ganzen Umfange anschwellen. Dadurch entstünden kugelige, eiförmige, ellipsoide Formen, während das eine Ende des Stäbchens seine ursprüngliche Form beibehält. Bisweilen schwellen beide Teile der Bazillen an und bilden zwei Kugeln von fast gleicher Größe, wo die eine auf der anderen aufsitzt. Bezüglich der Züchtung der Flaschenbazillen erwähnt Hodara ein positives Resultat von Unna und Engmann, welche gräulich aussehende Kulturen erhalten hätten (rings um Komedonen), welche sich von Hefekulturen durch geringere Durchsichtigkeit auszeichneten. (Mündliche Mitteilung.) Von diesen Kulturen ließ sich immer eine zweite Kultur auf Agar gewinnen, aber niemals lange aufbewahren. „Trotz dieses verhältnismäßig nur geringfügigen Erfolges ließ sich doch mit Bestimmtheit feststellen, daß die jungen Reinkulturen nur wirkliche Bazillen, die sich anschickten, in Flaschenform überzugehen, enthielten." Hodara selbst erwähnt, daß auch er zwei kleine Reinkulturen dieser Organismen erhalten habe, daß ihm aber die Darstellung einer zweiten Kultur auf Agar nicht gelungen sei.

Es sei übrigens hier erwähnt, daß Marzinowski und Bogrow den Züchtungserfolg Hodaras überhaupt als zweifelhaft ansehen.



Hodara schrieb seinem „Flaschen-Kugel-Bazillus“ keine pathogene Bedeutung zu.

1895 publiziert v. Hoorn (22) über Mikroorganismen bei Seborrhoe und beschäftigt sich mit den Flaschenbazillen Unnas. Er erwähnt, daß sich um diese Zeit Unna weniger bestimmt über dieselben geäußert habe, indem er die Möglichkeit anerkannte, „daß außer seinen Flaschenbazillen noch andere Mikroorganismen hinter den von Malassez und Bizzozero beschriebenen Formen stecken könnten“.

Hoorn selbst bemühte sich, die Gegensätze zwischen den Resultaten dieser Forscher durch die Kultur aufzudecken. Er züchtete aus den Schuppen drei Formen: eine langsam wachsende, weiße Hefe, die sich ihm als identisch mit dem von Pekelharing gezüchteten Hefepilz und mit dem Sacharomyces sphäricus von Bizzozero erwies; ferner große Bazillen, mit eigentümlichen Anschwellungsformen, die er für den Flaschenbazillus Unnas ansprach und mit dem Sacharomyces ovalis Bizzozeros identifizierte.

Diese hat er seiner Angabe nach zum ersten Male in einer unbegrenzten Zahl von Generationen fortgeimpft haben. Endlich züchtete er bei Seborrhoe konstant einen kleinen Bazillus, der bis dahin nur von Unna erwähnt worden war.

In der Folgezeit mehrten sich die Stimmen, welche der Ansicht Unnas nicht sehr günstig waren. So bemerkt Lomery (23) in seinen Untersuchungen über die Ätiologie der Akne, daß Unna einen sonderbaren Irrtum begangen habe. Nach den Zeichnungen, die er von seinen Mikroorganismen gibt, sei es ganz augenscheinlich, daß er Hefepilze für Bazillen genommen habe. Man frage sich übrigens, wie der Autor daraus habe Bazillen machen können. Er habe niemals, wie es Unna beschreibt, Hefepilze sich in Bazillen verwandeln gesehen. Es sei übrigens erwähnt, daß Lomery vergleichsweise das Mikrobenwachstum auf der Haut Aknekranker und nicht aknekranker Personen untersucht hatte und fand, daß kein merklicher Unterschied bezüglich der Reichlichkeit, der Organismen und ihrer Arten besteht. Bei beiden fänden sich weiße, zitronengelbe oder goldgelbe Kokken, große die Gelatine verflüssigende und kleine, die Gelatine nicht verflüssigende Bazillen, Sarzine, Streptokokken, Hefepilze und Schimmelpilze.

Sabouraud (24), der vom „Flaschenbazillus“ übrigens sagt: „Ich kenne kein Bakterium von einer merkwürdigeren Form, keinen Mikroorganismus von weniger Bedeutung vom Standpunkte der Pathologie, mit dem man sich trotzdem so beschäftigt hat“, beschreibt den großen Polymorphismus desselben, hebt die scheinbare Sprossung, die oft hefeähnliche Gruppierung der Elemente hervor, glaubt aber, daß man bei aufmerksamer Untersuchung die verschiedenen Formen auf einen einzigen Typus zurückführen könne. Während er früher, gleich Unna, die Entstehung der Flaschenform aus der Involution eines Bazillus annahm, ist er später der Ansicht, daß der Flaschenbazillus als Degenerationsprodukt gewisser Kokkenarten (Morokokkus Unna) anzusehen wäre. Das auch kulturell



zu erweisen, ist ihm jedoch nicht geglückt, indem seine Züchtungsversuche immer negativ ausfielen.

Auf dem internationalen dermatologischen Kongresse in Berlin (1904), wo die Frage des Zusammenhanges des sogenannten „Flaschenbazillus" und der Blastomyzeten erörtert wurde, behauptete Buschke (25) die Identität dieser Gebilde und hält es für möglich, daß die Flaschenbazillen Hefepilze sind, wie sich auch Marzinowski und Bogrow (26) in ihrer Arbeit über die Blastomyzeten und ihre Beziehung zu Hautkrankheiten dahin aussprechen, daß die Gebilde in Komedonen, die Unna als Flaschenbazillen bezeichnete, Hefe seien.

Einen für unser engeres Thema, wie mir scheint, sehr interessanten Beitrag hat Tièche (27) in seinen Untersuchungen über die Mikroorganismen der Kopfhaut geliefert, welche sich mit einer Nachprüfung der bisherigen Anschauungen über die Bedeutung des bei Seborhoe, Pityriasis, seborrhoischen Ekzem gefundenen Parasiten der Kopfhaut (Seborrhoeresp. Aknebazillen, Malassezsche Sporen- Flaschenbazillen, Morokokken) beschäftigen.

Er untersuchte 50 Leichen verschiedener Altersstufen vom 18. Lebensjahre angefangen auf das Vorhandensein der drei von Sabouraud für die Kopfhaut unterschiedenen Infektionen mit Seborrhoebazillen, „Flaschenbazillen" und dem Coccus polymorphus, welchen er mit dem Morokokkus Unna identifiziert. Uns interessieren hier nur die Ergebnisse bezüglich des Flaschenbazillus. Tièche hat die Flaschenbazillen nur in zwei von 50 Fällen vermißt und gleichzeitig hervorgehoben, daß unter den an chronischen Krankheiten Verstorbenen die Fälle mit sehr reichlichen Flaschenbazillen wesentlich häufiger sind. Ein bemerkenswerter Befund waren wirkliche Myzelpilze, die in zehn Fällen festgestellt werden konnten. Der Autor beschreibt sie eingehend, da in der bisherigen Literatur keinerlei ähnliche Angaben vorliegen. Diese Myzelpilze fanden sich ausschließlich in den oberen und mittleren Hornschichten mit besonderer Bevorzugung der Hornschicht der Follikeltrichter. Ich will den Befund übrigens nach dem Originale zitieren: „Die Pilze stellen ein Geflecht von Myzelfäden dar, oder es finden sich auch nur einzelne Fäden; die Teilstücke der Hyphen sind *U* oder *S*-förmig gebogen und an den Enden oft etwas aufgetrieben. Ihre Dicke ist auch im selben Gesichtsfelde nicht gleich, sondern recht verschieden. Ich hatte den Eindruck, als wenn sie meist etwas kleiner wären als die Hyphen des Mikrosporon furfur — anderemale aber fand ich auch solche von denselben Dimensionen wie bei diesen. Neben den Myzelfäden finden sich meist — nicht immer — sporenartige Gebilde von walzenförmiger, plumper bis rundlicher Form und wechselnder Größe, welche oft zu 15—20 beisammenliegen und traubenartige Ansammlungen bilden, bald den Hyphen endständig aufsitzen, bald auch unregelmäßig zwischen diesen liegen; anderemale gehen Hyphen unmittelbar in solche Sporenlager über. Tièche fand diese Pilze zehnmal unter 30 an chronischen Krankheiten Verstorbenen. Über die Bedeutung dieser Pilze glaubt Tièche vorläufig eine bestimmte Aussage nicht

machen zu können. Daß es sich um postmortal gewachsene Mikroben handle, glaubt er aus verschiedenen Gründen ausschließen zu können. Eine zweite Möglichkeit aber faßt er ins Auge, nämlich die Beziehung dieser Pilze zu den Malassezschen Sporen, den Flaschenbazillen. Er hebt diesbezüglich hervor, daß sie fast immer mit diesen zusammen vorkommen, ferner, daß die Sporen der Myzelpilze mit den mannigfaltigen Formen der Flaschenbazillen in bezug auf Größe und Form sehr große Ähnlichkeit haben, ja gelegentlich mit ihnen verwechselt werden können, betont aber andererseits, daß er in der Mehrzahl der Fälle, besonders bei an akuten Krankheiten Verstorbenen die Malassezschen Sporen allein vorgefunden habe, dann fehle den letzteren die spezielle Lokalisation an den Follikelausführungsgängen und endlich kämen die von den Flaschenbazillen bekannten mannigfaltigen Formen bei den Myzelpilzen nicht vor. Es bestünden also nur zwei Möglichkeiten, die nämlich, daß es sich um besondere, gerade bei an chronischen Krankheiten Verstorbenen an der Kopfhaut wuchernde Pilzformen handle, oder daß eine Pityriasis versicolor vorläge, wofür die Formähnlichkeit der Hyphen, sowie die Übereinstimmung des histologischen Bildes mit den an Schnitten von Pityriasis versicolor zu erhebenden Befunden spräche.

Der letzte, welcher sich mit dem Wesen der Unnaschen Flaschenbazillen beschäftigte, war Meirowski (28). Er fand mit Zuhilfenahme einer besonderen Färbetechnik das Vorhandensein einer stark lichtbrechenden Membran, bei den kleinsten Formen einen nichtdifferenzierten Inhalt, bei den größeren aber eine Differenzierung desselben, entweder durch eine deutliche mittlere Trennungslinie oder die Anhäufung einer Substanz am Rande um ein nichtdifferenziertes Zentrum. Im Innern stark lichtbrechende Körnchen. An vielen Körperchen fand er Teilung, u. zw. in der Art, daß das Protoplasma der Muttersubstanz sich in ein Knöpfchen fortsetzt, das durch die Hülle anfangs in organischer Verbindung mit ihm bleibt, später sich aber vollkommen abschnürt und sich in derselben Weise weiter differenziert. Der erste Modus der Fortpflanzung dieser Gebilde sei also der durch Sprossung, der andere Modus, der sie als Hefe charakterisiert, wäre der durch Sporenbildung. „Während die kleineren und jüngeren Zellen eine deutliche, jedoch nicht exakt zu bestimmende Differenzierung in ihrem Innern erkennen lassen, zeigen die großen und älteren Gebilde eine deutliche Körnchenbildung. Es treten alsdann in den Zellen kleine, stark lichtbrechende Körnchen auf, die durch Platzen der Hülle frei werden und nun auf diesem Wege den geschilderten Kreislauf von neuem beginnen können. Es gebe demnach keine verschiedenen „Flaschenbazillen" oder „Flaschen-Kugel-Bazillen", sondern nur ein einziges Gebilde von bestimmten biologischen Merkmalen, die dafür sprächen, daß die Unnaschen „Flaschenbazillen" keine Bazillen sind; die Sprossungsvorgänge wiesen vielmehr darauf hin, daß wir es mit Hefezellen zu tun hätten.

Überblicken wir nun das Gesagte, so kommen wir — mit



Sabouraud — zur Überzeugung, daß über den „Flaschenbazillus" tatsächlich Untersuchungen in Hülle und Fülle vorliegen. Andererseits aber sehen wir, daß die Ansichten der Autoren nicht unbeträchtlich von einander abweichen. Hatten die ersten unter ihnen den Eindruck, daß es sich um Pilze handeln müsse, bei welchen man das Myzel nicht auffinden konnte, so sprechen sich andere wieder in älterer und neuester Zeit für die Hefennatur der Gebilde aus und zeitlich in der Mitte liegt die Anschauung Unnas und seiner Schule, daß es sich um Bazillen handle. Die verschiedentlich erwähnten Kulturversuche haben, wie wir sahen, gleichfalls zu allem anderen eher als zu einem einheitlichen Resultate geführt. Sie sind bisher in den allerwenigsten Fällen gelungen und auch da, wo von erfolgreichen Züchtungsversuchen berichtet wird, sind dieselben zum Teil von anderen angezweifelt worden. Andererseits liegen aber, wie wir gehört haben, einzelne solche vor, in deren Verlauf die Autoren den Entwicklungszyklus des Flaschenbazillus auf künstlichen Nährböden verfolgt haben wollen, wobei sie zumeist zu dem Schlusse kamen, daß es sich um Hefen handle.

Kehren wir damit zu unseren eigenen Untersuchungen zurück, so haben wir darin zunächst das eine besonders hervorgehoben, daß wir den Flaschenbazillus gelegentlich in Gemeinschaft mit Fäden angetroffen haben. Diese haben sich uns in Aufstrichpräparaten als mit den Flaschenbazillen zusammengehörig erwiesen. Und wir waren in der Lage, andererseits auch in der Kultur das Auftreten dieser Fäden sowohl, als auch ihre Zusammengehörigkeit mit den Flaschenbazillen zu beobachten. Auf die Mitteilungen aus der Literatur zurückkommend, haben uns die Befunde von Tièche besonders interessiert, da auch dieser Autor über das Zusammenvorkommen von Flaschenbazillen mit Myzelpilzen berichtet hat. Wir sind der Ansicht, daß die Frage nach der Natur gerade dieser von ihm gefundenen Myzelpilze auf Grund unserer Befunde eines neuerlichen Studiums wert sein dürfte.

Ziehen wir aus der Literaturübersicht und -Kritik und zugleich aus den eigenen Untersuchungen die Ergebnisse, so

können wir über den „Flaschenbazillus" derzeit annähernd folgendes aussagen:

1. Der „Flaschenbazillus" ist mit Sicherheit kein Spaltpilz.

2. Die unter den Begriff des „Flaschenbazillus" fallenden Organismen scheinen überhaupt nicht untereinander identisch und einheitlich zu sein, sondern stellen sicher nur einheitlich geformte Stadien verschiedener Organismen dar:

a) einzelne „Flaschenbazillen" erwiesen sich als echte Hefen (Meirowsky),

b) andere Formen des „Flaschenbazillus" erweisen sich als bloße sporoide Elemente höherer fadenförmiger Hyphenpilze.

Literatur.

1. Rivolta. Parassiti vegetali. 1873. pag. 464 und 469. — 2. Malassez. Note sur le champignon de la pelade. Archives de physiologie normale et pathologique. 1874. II. Serie. T. I. p. 203. — 3. Derselbe. Note sur le champignon du pityriasis simple. Archiv de phys. norm. et path. 1874. II. Série. T. I. p. 451. — 4. Logie. Archiv med. belges. Sept. 1874. Zit. nach Bizzozero. — 5. Chincholle. Thèse de Paris. 1874. Zit. nach Leloir et Vidal. Tr. desc. des mal. de la peau. — 6. Courrèges. Étude sur la pelade. Thèse de Paris. 1874. Zit. nach Unna. — 7. Hardy. Quelques considérations sur l'étiologie, la nature et le traitement des maladies contagieuses du système pileux. Annal. de Derm. et de Syph. T. VIII. 1876—77. pag. 417. — 8. Derselbe. Traité des maladies de la peau. Paris 1886. p. 411. — 9. Eichhorst. Beobachtungen über Alopecia areata. Virchows Archiv. Bd. LXXVIII. p. 197. — 10. Majocchi. Atti del Congresso medico di Modena. 1879. p. 598. Zit. n. Bizzozero. — 11. Klamann. Zur Ätiologie der Pityriasis furfuracea simplex. (Alopecia furfur). Allg. med. Zentralzeitung 1884. Nr. 23. pag. 305. — 12. Bizzozero. Über Mikrophyten der normalen Oberhaut des Menschen. Virchows Arch. Bd. XCVIII. p. 441. — 13. Bizzozero et Firket. Manuel de Microscopie clinique. Paris 1885. p. 160. — 14. Boeck. Ärztliche Gesellschaft zu Christiania. Ref. Monatshefte für prakt. Derm. Bd. V. 1886. p. 90. — 15. Pekelharing und Oudenmann. Zit. nach van Hoorn. — 16. Payne. Brit. med. Journal. 13. Nov. 1886. — Ref. Mon. f. prakt. Derm. 1887. Bd. VI. p. 180. — 17. Gamberini. Pitiriasi del capo. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. 1891. pag. 425. — 18. Unna. Die Färbung der Mikroorganismen im Horngewebe. Monatsh. für prakt. Derm. Bd. XIII. 1891. p. 233. — 19. Derselbe. Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. — 20. Derselbe. Natürliche Reinkulturen der Oberhautpilze. Monatsh. für prakt. Derm. Bd. XVIII. 1894. p. 257. — 21. Menahem Hodara. Über die bakteriologische Diagnose



der Akne. Monatsh. für prakt. Dermatologie. Bd. XVIII. 1894. p. 573. — 22. van Hoorn. Über Mikroorganismen bei Seborrhoea. Monatshefte für prakt. Derm. Bd. XX. 1895. p. 545. — 23. Lomry. Untersuchungen über die Ätiologie der Akne. Dermatol. Zeitschrift 1896. Bd. III. p. 446. — 24. Sabouraud. Bacille bouteille. Les Dermatophytes. La Pratique Dermatologique. T. I. p. 737. — 25. Buschke. Verhandlungen des V. internationalen derm. Kongresses Berlin. Ref. Archiv für Dermat. und Syph. 1905. Band LXXV. pag. 102. — 26. Marzinowski und Bogrow. Die Blastomyzeten und ihre Beziehung zu Hautkrankkeiten. Arch. für Derm. und Syph. 1907. Bd. LXXXVI. p. 215. — 27. Tièche. Ein Beitrag zur Kenntnis der Mikroorganismen der Kopfhaut. Archiv für Dermat. und Syph. 1908. Bd. XCII. p. 125. — 28. Meirowsky. Über das Wesen der Unnaschen Flaschenbazillen und über den feineren Bau einiger Hautpilze. Archiv für Dermat. u. Syphilis. 1911. Bd. CVIII. p. 129.

Erklärung der Abbildung auf Taf. XXXV u. XXXVI.

Tafel XXXV. Fig. 1. Verschiedene Formen des Flaschenbazillus, teilweise austreibend.

Fig. 2. Kurze gegliederte Hyphenfäden mit Abschnürungen sporoider Elemente, die im weiteren Verlauf morphologisch völlig identisch mit dem Flaschenbazillus werden.

Fig. 3. Weit entwickelte fadenförmige Hyphenstadien, verzweigt und unverzweigt, teilweise in Zerfall, teilweise in Abschnürung sporoider Elemente befindlich.

Fig. 4. Weitere fadenförmige Hyphenstadien.

Fig. 5. Aus einer Schuppe der Nasolabialgegend. Flaschenbazillen, von welchen ein Teil im Austreiben begriffen ist. Gegliederte und ungegliederte Hyphenstadien, die ebenfalls in Abschnürung sporoider Elemente begriffen sind.

Fig. 6. Mikroskopisches Bild vom Schuppeninhalt.

Tafel XXXVI. Fig. 7—10. Verschiedene Mikrophotographien von Schuppeninhalt, die deutlich die verschiedenen Entwicklungsstadien des Flaschenbazillus und einfache Hyphenstadien zeigen.

Eingelaufen am 4. März 1913.



Aus der Grazer dermatologischen Klinik.
(Vorstand: Prof. Matzenauer.)

Syphilis ohne Primäraffekt.

Von Privatdozent Dr. **R. Polland,** Graz.

In Nr. 7 der dermatologischen Wochenschrift dieses Jahrganges (1913) berichtet Almkvist über „Syphilis mit verstecktem Primäraffekt". Auf Grund der kritischen Sichtung von 23 Fällen der Literatur von sog. Syphilis d'emblée, und der Beobachtung eines eigenen Falles, bei dem die Sklerose ziemlich tief in der Urethra saß und erst spät entdeckt wurde, neigt sich der Verfasser der Ansicht zu, daß bei der gewöhnlichen Infektionsart — Inokulation durch Stichverletzungen bei Operationen oder dergleichen sind ausgenommen — das Vorkommen einer echten Syphilis d'emblée mit tatsächlichem vollkommenen Fehlen jedes Primäraffektes nicht sehr wahrscheinlich sei, sondern daß es sich bei allen in diesem Sinne beschriebenen Fällen wahrscheinlich um einen versteckten Sitz der Primärläsion gehandelt habe, welcher dadurch der Beobachtung entgangen sei.

So sehr auch diese Annahme der theoretischen Ansicht vom Zustandekommen der luetischen Infektion zu entsprechen scheint, und obwohl tatsächlich sehr oft Sklerosen in atypischer Form und mit abnormem Sitz beobachtet werden können, so halte ich es doch für angezeigt, sich auch in dieser Frage von jeder Voreingenommenheit fernzuhaltrn und die Möglichkeit nicht von vornherein ganz von der Hand zu weisen, daß unter Umständen doch einmal eine Luesinfektion stattfinden kann, ohne daß an der Eingangspforte irgendwelche klinisch auffällige Erscheinungen auftreten — also ohne einen Primäraffekt. Zu dieser vorsichtigen Stellungnahme veranlaßt mich ein Fall eigener Beobachtung, zu dessen Veröffentlichung ich mich durch die vorerwähnte Arbeit Almkvists angeregt fühle.

Was den luetischen Primäraffekt im allgemeinen betrifft, so ist es eine jedem Syphilidologen genugsam bekannte Tat-

sache, daß derselbe in einer sehr großen Zahl der Fälle recht beträchtlich vom klassischen Bilde des „Ulcus durum“ abweicht, ganz abgesehen davon, daß der Ausdruck „Ulcus“ für die Sklerose gänzlich unangebracht ist; es handelt sich ja, eine rein luetische Infektion vorausgesetzt, dabei höchstens um eine oberflächliche Exfoliation und nicht um ein Geschwür — daher auch die Möglichkeit der Heilung ohne Narbe. Sehr oft sieht man aus einer nichts weniger als typisch aussehenden Affektion, sei es ein Geschwür, eine diffuse Schwellung und Infiltration, oder eine unverdächtig aussehende kleine Rißwunde, oder Herpesbläschen, Syphilis hervorgehen.

Besonders oft ist dies bei Weibern der Fall, besonders wenn sie noch an Scheiden- oder Uteruskatarrhen, Portioerosionen oder an intertriginiösen Ekzemen, Vulvitis etc. leiden; da ist es leider nicht selten, daß die luetische Natur dieser Affektionen im Anfang verkannt wird, und est das Auftreten des Exanthems den Beweis dafür erbringt, daß doch eine von jenen atypischen Effloreszenzen die Eingangspforte darstellt und als Primäraffekt bezeichnet werden muß. Bei allen diesen Fällen denkt natürlich niemand daran, sie als Syphilis d'emblée anzusprechen, sondern wir wissen sehr wohl, daß hier das Bild der Sklerose nur durch die gleichzeitig bestehenden anderen Affektionen verdeckt war, so daß der Anschein entsteht, als ob kein Primäraffekt vorhanden gewesen sei.

An dieser Stelle sei auch kurz jener nicht seltenen Fälle gedacht, wo eine Mutter abortiert oder ein luetisches Kind zur Welt bringt, und die Blutuntersuchung den Verdacht auf Lues bestätigt, während die Frau selbst nichts von einer Erkrankung weiß und auch klinisch keinerlei Symptome aufweist. Heute nimmt man in allen solchen Fällen sozusagen ohne Bedenken stets an, daß die seinerzeitigen Luessymptome eben doch übersehen wurden. Die Tatsache solcher kryptogenetischer Luesfälle ist jedenfalls von altersher beobachtet worden und hat bekanntlich seinerzeit zu recht gewagten Hypothesen über die Übertragung und Vererbung der Syphilis geführt, wie z. B. die Annahme einer „latenten Übertragung latenter Lues“, wovon man übrigens auch heute noch Fachkollegen sprechen hören kann!

Die Frage der echten Syphilis d'emblée scheint mir jedoch diskutabel zu sein bei solchen Fällen, bei denen trotz genauer Beobachtung durch erfahrene Ärzte überhaupt keine pathologischen Veränderungen vorhanden waren, die einen Primäraffekt hätten kaschieren können, und wo trotzdem unzweifelhafte Sekundärerscheinungen aufgetreten sind. Es ist begreiflich, daß derartige Fälle höchst selten zur einwandfreien Beobachtung kommen, weil man ja den Arzt nicht konsultiert, wenn man selber gar nichts bemerkt. Es gehören dazu ganz besondere äußere Umstände. Da nun gerade bei einem einschlägigen Fall meiner Beobachtung diese seltenen Bedingungen zutrafen, so will ich denselben als Beitrag zu der besprochenen Frage kurz mitteilen.

Ein junger, gebildeter und intelligenter, damals dem Armeestande angehöriger Mann trat zuerst 26./II. 1912 mit einem jungen Mädchen in Beziehung, mit welchem er einen Monat lang, wie er selbst angibt, intensiv und ohne Vorsichtsmaßregeln verkehrte. Am 19./III. soll sie „aufgerieben" gewesen sein, es wurde aber kein Arzt konsultiert und am 22. war angeblich alles verheilt. Am 28./III. kam der Herr mit dem Mädchen zu mir; sie hatte an den Labien eine ganze Anzahl stark nässender Primäraffekte und „initiale" Papeln, Drüsenanschwellung und beginnendes Exanthem, also Krankheitsdauer zirka 9—10 Wochen.

Der junge Mann hatte begreiflicherweise die größte Besorgnis, ebenfalls infiziert zu sein. Eine sofort vorgenommene Untersuchung ergab jedoch nicht die geringste Veränderung am Penis oder irgendwo am Körper, auch keine Drüsenanschwellung. Ich hielt mich für berechtigt, die Wahrscheinlichkeit einer Infektion für sehr gering zu halten, weil ja dann doch irgend eine, wenn auch kleine Laesion hätte vorhanden sein müssen.

Nach Einleitung einer Salvarsanbehandlung reiste das Mädchen in eine entfernte Stadt, so daß schon deshalb die Möglichkeit eines etwaigen weiteren Verkehres ausgeschlossen ist. Der Patient blieb in dauernder Beobachtung.

Am 4. April konnte man nur bei genauester Betrachtung eine ganz unbedeutende Rötung bei der Harnröhrenmündung bemerken; es bestand nicht die Spur eines Infiltrates, auch kein Ausfluß. Die Sache war überhaupt so geringfügig, daß sie nur durch die besondere Sorgfalt in diesem speziellen Falle registriert werden konnte und schwand auch alsbald spurlos.

Am 28. April wurde der Beginn einer inguinalen Drüsenschwellung konstatiert; zwei Blutproben, am 10. und 20. Mai angestellt, waren noch negativ. Am 11. Juni traten die ersten Exanthemflecke am Abdomen auf, am 13. war das Exanthem noch undeutlich, am 17. aber schon voll



entwickelt, reichlich, aus linsengroßen Flecken und flachen Knötchen bestehend, mit allen Charakteristiken eines Erstlingsexanthems. Die Drüsen in inguine waren haselnußgroß, rund, indolent, beiderseits ungefähr gleich groß.

Die Lues nahm seither einen typischen Verlauf, mit leichten Rezidiven; am Penis ist nie etwas aufgetreten.

Wenn wir nunmehr an die Kritik des Falles herantreten, so scheint mir zunächst festzustehen, daß es sich bei beiden Patienten um eine ganz frische Syphilis handelt; bei dem Mädchen lassen die Primäraffekte keinen Zweifel darüber aufkommen. Der Einwand, daß der Mann schon von früher her an Lues litt und daher keine Sklerose bekam, kann völlig entkräftet werden:

1. Es bestand keine Drüsenschwellung, diese trat in typischer Weise während der Beobachtung auf. 2. Noch am 20. Mai war die Serumprobe negativ. 3. Das Exanthem hatte alle Charaktere eines Erstlings-Exanthems. 4. Der weitere Verlauf der Krankheit bestätigt unsere Ansicht.

Die Ansteckung erfolgte zweifellos in der Woche vom 20. bis zum 27. März — zu jener Zeit, als das Mädchen „aufgerieben" war. Vor dem 26. Februar hatte er sie nicht gekannt, war also jedenfalls nicht früher von ihr infiziert worden.

In dem bemerkenswerten Falle Almkvists hatte sich schließlich der Primäraffekt in der Urethra vorgefunden; es bestand aber bei diesem Pat. von Anfang an ein Ausfluß aus der Urethra, der manchmal sogar etwas blutig war, die Harnröhre war geschwellt, das Präputium ödematös. Ein derartiger Sitz der Sklerose ist wohl sehr selten, kommt aber vor; Prof. Matzenauer beobachtete einmal einen Fall, wo die Sklerose am Caput gallinaginis saß, wobei die Infektion offenbar durch die vorausgegangene endoskopische Behandlung der Urethritis posterior zustande gekommen war. (Mündliche Mitteilung). Etwas ähnliches ist aber bei meinem Fall vollkommen ausgeschlossen; es bestand nie der geringste Ausfluß aus der Harnröhre, ebensowenig irgendwelche Schwellung oder Verhärtung.

Daß aber die Infektion dennoch am Penis stattgefunden haben muß, scheint einerseits durch die Genitalaffektion des Mädchens und andererseits durch die Schwellung der Leisten-



drüsen sehr wahrscheinlich. Es soll gar nicht in Abrede gestellt werden, daß vielleicht jene passagere, kaum auffallende Rötung des sehr zarten Epithels der Urethralmündung ein Signal der dort erfolgten Spirochaeteninvasion war — dies ist sogar wahrscheinlich. Aber dadurch verliert der Fall nichts an Interesse: feststehend bleibt die Tatsache, daß weder ein Primäraffekt noch ein anderer Prozeß vorhanden war, der etwa die Diagnose hätte verschleiern können; selbst genaueste fachmännische Beobachtung ergab bis zum Auftreten der ersten geschwellten Leistendrüse nichts, was zur Diagnose „Syphilis“ berechtigt hätte.

Nach alledem kann wohl die Berechtigung nicht in Abrede gestellt werden, hier von einem Fall luetischer Infektion ohne Primäraffekt zu sprechen. Es scheint mir nicht unwichtig, das Vorkommen eines solchen Falles festzustellen, weil es ja von großer praktischer Bedeutung ist. Nicht selten sehen wir Patienten mit Sekundärsymptomen, die angeblich keinen „Schanker“ gehabt haben; diesen Angaben wird gemeiniglich kein Glaube geschenkt und sicherlich meist mit Recht. In einer Minderzahl mögen aber die Angaben dennoch auf Wahrheit beruhen, sie haben vielleicht tatsächlich keinen Primäraffekt gehabt.

Die Erklärung solcher Fälle muß offenbar auf dieselbe Weise gegeben werden, wie in jenen bekannten Fällen, wo sich Ärzte mit infizierten Nadeln und Lanzetten verletzten und allgemeine Syphilis ohne Sklerose bekamen: Das Virus dringt durch eine minimale Läsion ein, die Spirochaeten bleiben aber nicht am Eintrittsort, sondern schwimmen sofort im Lymphstrom weiter, ohne an der Infektionsstelle das typische Plasmon zu erzeugen. Sie vermehren sich erst in einer Lymphdrüse und veranlassen endlich die Allgemeindurchseuchung des Körpers.

Für die Praxis ergibt sich daraus die Folgerung, mit der Prognose vorsichtig zu sein, auch wenn bereits 4 Wochen seit dem Coitus suspectus verstrichen sind; die „Gefahrzeit“ kann sich unter Umständen auch auf 9—10 Wochen und noch länger erstrecken, und so lange soll auch die Kontrolle dauern. Man kann sonst Gefahr laufen, die Lues zu übersehen und die geeignetste Zeit zur Behandlung versäumen.

Für das mir freundlichst bewiesene Interesse an dieser Publikation erlaube ich mir, meinem Chef, Herrn Prof. Matzenauer, auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszudrücken.

Eingelaufen am 6. März 1913.



Aus der dermatologischen Klinik in Basel.

Über die Beziehungen des chronischen Lupus erythematodes zur Tuberkulose.

Von Prof. **Br. Bloch** und Dr. **H. Fuchs**.

(Hiezu Taf. XXXVII.)

I. Einleitung.

Bisherige Untersuchungen.

Der Lupus erythematodes ist eine Krankheit, deren Natur bis in die neueste Zeit zu häufigen Diskussionen Anlaß gegeben hat, sowohl in bezug auf die Ätiologie als auch auf Pathogenese und Histologie. Seit den ersten Arbeiten über den Lupus erythematodes von Cazenave und Hebra, welche bestrebt sind, diese Krankheit von andern abzutrennen, spiegeln sich die mannigfaltigsten Ansichten in der Nomenklatur wieder. Diese deutet bald auf eine Erkrankung der Talgdrüsen hin, auf Zugehörigkeit zur Tuberkulose, auf Zirkulationsstörungen und auf andere ätiologische und pathologisch-anatomische Verhältnisse. Während das klinische und histologische Bild durch zahlreiche Arbeiten immer mehr vertieft und schärfer umschrieben worden ist, so daß der Lupus erythematodes gegenwärtig in klinischer und histologischer Beziehung als eine sehr scharf abgegrenzte und leicht diagnostizierbare Krankheit gelten kann, so herrschen über die Ätiologie dieser Dermatose bis auf den heutigen Tag noch die verschiedensten Ansichten:

Während die einen Toxine, seien sie tuberkulöser Natur oder nicht, für die Entstehung des Lupus erythematodes verantwortlich machen oder Sekretionsanomalien, so wurde von anderer Seite für die Zugehörigkeit zu den Neoplasmen, zu den Angioneurosen, zur Tuberkulose plädiert, oder der Lupus erythematodes als spezifische Infektionskrankheit mit unbekanntem



Erreger angesehen. Einzelne dieser Hypothesen sind fallen gelassen worden, andere aber sind noch Gegenstand lebhaftester Diskussion.

Unter diesen Anschauungen hat wohl die tuberkulöse Ätiologie, d. h. daß es sich bei dieser Krankheit um irgend eine Äußerung des Tuberkelbazillus handle, am meisten von sich reden gemacht und sehr viele Anhänger, aber auch viele Gegner gefunden.

Der Diskussion und Klärung dieser Streitfrage ist die folgende Arbeit gewidmet.

Der Stand der Frage im Jahre 1904 und eine kritische Verwertung aller bis dahin bekannten Daten, die zur Lösung in Betracht kommen, finden wir eingehend und nach allen Seiten erschöpfend dargestellt in der Monographie von Jadassohn im Mračekschen Handbuch (1). Darin kommt Jadassohn auf Grund seiner Studien zu einem in bezug auf die Tbk.-Ätiologie des L. e. negativem Resultat.

Daß auch die folgenden Jahre noch keine Entscheidung gebracht hatten, beweist am besten die große aus dem Jahre 1907 stammende Enquête von Civatte (2).

Civatte hat durch eine Umfrage bei den verschiedenen Autoren ihre Ansicht über die Natur des Lupus erythematodes in Erfahrung gebracht und die Antworten in verschiedene Gruppen geordnet.

Es gibt Autoren, welche sich für einen strikten Zusammenhang mit der Tuberkulose, solche, welche sich dagegen aussprechen, solche, die die Tuberkulose-Ätiologie nur für einen Teil der Fälle von Lupus erythematodes annehmen und schließlich solche, welche sich nicht zu einer bestimmten Ansicht entschließen können.

Die erste Gruppe, aus 17 Autoren bestehend, welche sich vornehmlich zu der französischen Schule zählen, hat folgende Stützen für ihre Ansicht: Erstens wird darauf hingewiesen, daß in sehr zahlreichen Fällen von Lupus erythematodes Tuberkulose in der Anamnese oder eine anderweitige tuberkulöse Erkrankung im Körper vorhanden ist. Es handelt sich dabei um Tuberkulose innerer Organe oder der Haut, oder um Tuberkulide. Es werden sogar Fälle erwähnt, wo sich eine sichere Hauttuberkulose, ein Lupus vulgaris, in einen Lupus erythematodes umgewandelt haben soll. Als sehr häufig wird die Kombination von Lupus erythematodes mit Drüsentuberkulose angegeben, vornehmlich mit Tuberkulose der Halsdrüsen, und Darier erwähnt speziell einen Fall von Lupus erythematodes, der in einer Exstirpationsnarbe tuberkulöser Drüsen ent-



standen ist. Als weiteres Argument wird die hie und da positiv ausfallende Tuberkulinlokalreaktion angeführt. Ferner soll in Lupus erythematodes-Herden tuberkulöses Gewebe vorhanden sein können mit typischer histologischer Struktur. Was die Art des tuberkulösen Agens betrifft, so werden zum Teil Toxine verantwortlich gemacht, von anderer Seite wird eine direkte Wirkung der Tuberkelbazillen selbst angenommen.

Noch zahlreicher sind aber die Autoren (nach der Einteilung Civattes sind es 25), welche sich gegen die tuberkulöse Ätiologie aussprechen und ihre Gründe dafür sind nicht wenige. Es wird darauf hingewiesen, daß das Zusammentreffen von Lupus erythematodes mit Tuberkulose auf dem gleichen Individuum nicht so häufig ist, wie das vielfach behauptet wird und daß eben eine Kombination mit einer so häufigen Krankheit, wie es die Tuberkulose ist, leicht eine zufällige sein kann. Es wird hauptsächlich auf die Fälle ein großes Gewicht gelegt, in denen es auch bei genauester Untersuchung auf dem Sektionstisch nicht gelungen ist, einen Tuberkuloseherd im Körper aufzufinden. Auch das Nebeneinandervorkommen von Lupus erythematodes und Lupus vulgaris ist nicht häufiger, als sich durch Zufall leicht erklären läßt. Ferner wird darauf hingewiesen, daß in den allermeisten Fällen eine Lokalreaktion nach Tuberkulininjektion nicht auftritt und daß die Ergebnisse der Tierversuche negativ sind. Als sehr wichtig wird weiter angeführt, daß das histologische Bild des Lupus erythematodes in keiner Weise dem einer tuberkulösen Erkrankung entspricht und auch die therapeutische Beeinflussung stimmt nicht mit der der Tuberkulose überein.

Einige Autoren dieser Gruppe halten den Lupus erythematodes für eine Infektionskrankheit mit unbekanntem Erreger, andere für eine Angioneurose, wieder andere für eine durch Sekretionsanomalie der Talg- und Schweißdrüsen bedingte Krankheit.

Die dritte Gruppe, zu der sich 7 Forscher zählen, hält die Mitte zwischen den beiden ersten und sieht nur in einem Teil der Fälle eine Äußerung des Tuberkelbazillus als ursächliches Moment an. Dafür spricht sicheres Vorhandensein von Tuberkulose in einem Teil der Fälle, sicheres Fehlen in andern.

Wie aus dieser Zusammenstellung von Civatte hervorgeht, ist man noch weit davon entfernt, eine Einigung in dieser Frage abzusehen, und daß sich das Bild bis heute nicht wesentlich geändert hat, beweist die vor kurzem erschienene kritische Übersicht aus der Feder von Lewandowsky (81). Aber man gewinnt aus der Literatur doch den Eindruck, daß in den letzten Jahren Beobachtungen, welche auf einen kausalen Zusammenhang des L. e. mit der Tuberkulose hinweisen, häufiger geworden sind.

Um den Zusammenhang nachweisen zu können, zwischen einer ätiologisch noch unklaren Dermatose und dem Tuberkel-



bazillus, sind bekanntlich eine ganze Anzahl von Wegen möglich. Diese sind für die Beurteilung von ganz verschiedenem Wert und ihre Ausführung kann oft auf Schwierigkeiten stoßen. Da es bei gewissen Dermatosen nicht möglich ist, alle einzelnen Wege zu betreten, so wird bald der eine, bald der andere zum Ziele führen. All dies ist von Jadassohn in seiner umfassenden Monographie über Lupus erythematodes in klassischer Weise dargelegt worden und wir werden uns in der vorliegenden Arbeit immer wieder darauf stützen. Für die ganze Zeit vorher bis zum Erscheinen dieser Arbeit verweisen wir auf dieselbe.

Prinzipiell genommen sind zwei Verfahren denkbar, um die Frage der zwischen Lupus erythematodes und dem Tuberkelbazillus bestehenden Beziehungen zu beantworten.

Erstens kann man möglichst viele Fälle von Lupus erythematodes untersuchen, ob sich bei ihnen Zeichen von Tuberkulose oder Beziehungen zu ihr irgendwelcher Art (klinisch-statistisch, Tuberkulinreaktion, Bazillennachweis) in einwandfreier Weise feststellen lassen. Dadurch wird man Aufschluß erhalten, ob solche Beziehungen nicht bestehen oder ob, falls solche bestehen, nur ein Teil der Lupus erythematodes-Kranken sie aufweisen, während bei andern ein Zusammenhang mit dem Tuberkelbazillus sich nicht entdecken oder geradezu ausschließen läßt.

Zweitens kann man versuchen, experimentell durch den Tuberkelbazillus eine Dermatose zu erzeugen, welche mit dem spontanen Lupus erythematodes des Menschen klinisch und histologisch identisch ist. Letzteren Weg haben unseres Wissens nur Gougerot und Laroche (78) betreten.

Sie versuchten durch Einreiben von Tuberkelbazillenkulturen in die Haut von Meerschweinchen den L. e. experimentell zu erzeugen. Die Technik wird folgendermaßen angegeben: Es werden auf Kartoffelnährböden gezüchtete Reinkulturen, welche 3—6 Monate alt und also durch das Alter ein wenig abgeschwächt sind, auf die Haut von Meerschweinchen eingerieben. Die Bazillen wurden zum Teil einfach auf die epilierte oder rasierte Haut eingerieben, oder mit einem Glasstück in die Haut eingeschabt, oder durch Skarifikation oder Einstiche in tiefere Lagen der Haut hineingebracht. Es entstanden meistens Krankheitsbilder, die am ehesten den papulonekrotischen Tuberkuliden des Menschen gleichzustellen waren. Inwiefern dieser Versuch in bezug auf den Lupus

erythematodes gelungen ist, läßt sich nich nicht leicht entscheiden, da eine Krankheit auf so verschiedenem Terrain, wie es die Menschen- und Meerschweinchenhaut darstellen, nicht leicht zu vergleichen und für identisch zu erklären ist. Gougerot und Laroche geben an, daß das erzeugte Krankheitsbild klinisch dem Lupus erythematodes des Menschen ähnlich sehe, und daß die Histologie des erzeugten Krankheitsherdes für Lupus erythematodes spreche. Die Epidermis ist nämlich im ganzen verdünnt mit ausgesprochener Hyperkeratose. Parakeratose ist nicht vorhanden. In der Kutis finden sich einige Züge von perivaskulärer Zellinfiltration und Erweiterung der Gefäße.

In der vorliegenden Arbeit soll lediglich über Untersuchungen ersterer Art berichtet werden, die auf der Basler dermatologischen Klinik seit 1910 ausgeführt wurden und über welche z. T. der eine von uns (3, 4) in der Basler medizinischen Gesellschaft bereits berichtet hat. Es handelt sich um Beobachtungen einzelner Fälle von L. e., bei welchen der Nachweis der ätiologischen Bedeutung des Tuberkelbazillus auf verschiedenem Wege zu leisten versucht worden ist.

Das erste oben angedeutete Verfahren zum Nachweis der ursächlichen Bedeutung des Tuberkelbazillus für den Lupus erythematodes faßt in sich eine ganze Reihe der mannigfaltigsten Methoden, teils statistischer, teils klinischer, teils experimenteller Natur. Diese Methoden sind unter sich keineswegs gleichwertig und es ist auch ein und dieselbe Methode von verschiedenen Autoren sehr ungleich taxiert worden.

Wir geben zunächst die in der Literatur niedergelegten Daten, soweit sie uns bekannt geworden sind.

Eine der am häufigsten angeführten Beweisarten ist die klinisch statistische: Man bemühte sich zu zeigen, daß bei den Lupus erythematodes-Kranken selber und in ihrer Aszendenz echte Tuberkulose irgendwelcher Organe häufiger konstatiert werden kann als bei andern mit Tuberkulose nicht im Zusammenhang stehenden Dermatosen, und daß Individuen mit Lupus erythematodes früher oder später sehr oft an Tuberkulose anderer Organe erkranken. Aber hierin sind die Beobachtungen der einzelnen Autoren so divergierend, daß es nicht möglich ist, daraus einen sichern Schluß zu ziehen.

Von neuern Statistiken über Lupus erythematodes und Tuberkulose möchten wir die Arbeit von Robbi (5) aus der Jadassohnschen Klinik erwähnen. Es wurden 87 Fälle von Lupus erythematodes zusammen-



gestellt. Darunter befanden sich 19 sicher tuberkulöse, 6 Tuberkuloseverdächtige, 7 ohne tuberkulöse Erscheinungen, aber mit positiver, allgemeiner Tuberkulinreaktion und 13 tuberkulös Belastete, im ganzen 45 oder 51·6% der Fälle. Ohne Anhaltspunkte für Tuberkulose waren 42 oder 48·2%. Dieses Material wurde getrennt in klinische und private Patienten, da sich bei früheren Statistiken ein Häufigkeitsunterschied der Tuberkulose in beiden Gruppen herausgestellt hatte. Von 57 klinischen Fällen waren 57·9% tuberkulös oder belastet oder verdächtig, tuberkulosefrei waren 42·1%. Im Privatmaterial von 30 Fällen waren 40% tuberkulös, verdächtig oder belastet, dagegen 60% tuberkulosefrei. Dieser Unterschied komme daher, daß die Tuberkulose im klinischen Material häufiger sei als bei Privatpatienten.

Eine weitere Angabe über die Häufigkeit der Tuberkulose bei Lupus erythematodes-Kranken liegt vor von Bernhard (6): von 27 untersuchten Fällen waren nur 3 ohne Anhaltspunkte für Tuberkulose.

Ullmann (7) erwähnt in einer Arbeit über die Ätiologie des Lupus erythematodes das Auftreten dieser Krankheit nach einer Organtuberkulose und die Verschlimmerung der Dermatose nach jeder Exazerbation der Organtuberkulose. In 80—90% der Fälle von Lupus erythematodes soll Tuberkulose nachweisbar sein.

Solche Fälle von Koexistenz des Lupus erythematodes mit Organtuberkulose bei demselben Individuum sind noch in großer Zahl in der Literatur publiziert.

Von Balzer und Rafinesque (8) z. B. wurde folgender Fall publiziert: Es handelte sich um eine Patientin mit Lupus erythematodes des Gesichts, des Haarbodens und beider Hände, Tuberkulose der rechten Lungenspitze und der von Poncet beschriebenen tuberkulösen Form des chronischen Rheumatismus der Hände und Ellbogen. Es wurde beobachtet, daß mit der Verschlimmerung der Organtuberkulose akute Schübe von Lupus erythematodes auftraten. Diese wurden als Ausdruck der Toxininfektion durch die Organtuberkulose aufgefaßt.

Ein interessanter Fall wird angeführt von de Beurmann und Laroche (9): Eine 75jährige Frau erkrankte an Tuberkulose eines Schultergelenkes wahrscheinlich infolge der langjährigen Ehe mit einem Phthisiker. 15 Jahre nach dieser Erkrankung tritt ein Lupus erythematodes auf und zwar gerade an den Stellen, die mit der tuberkulösen Fistel am Schultergelenk in häufige Berührung gekommen sind. Von diesen Autoren wird auch die Art und Weise, wie sie sich die Wirkung des Tuberkulosevirus in diesem Falle denken, näher präzisiert: Es handelt sich um ein widerstandsfähiges Individuum, da es erst spät erkrankt ist. Von dem Tuberkuloseherd geht eine allgemeine chronische Intoxikation aus und auf diesem so vorbereiteten Terrain kommt es durch die an der Fistel vorhandenen virulenten Bazillen durch direkte Inokulation zu einem Lupus erythematodes.

Cohn (10) berichtet über familiären Lupus erythematodes.



Beide erkrankten Geschwister leiden auch noch an Tuberkulose anderer Organe.

Weitere Fälle von Lupus erythematodes zusammen mit Organtuberkulose oder bei hereditär Belasteten werden unter anderem angegeben von Balzer und Rafinesque (11), Brezovsky (12), Brocq und Fernet (13), Ehrmann und Reines (14), Grünfeld (15), Jadassohn (16), Knowles (17), Kren (18), Lamashire (19), Meachen (20), Oppenheim (21), Polland (22), Schamberg (23), Sequeira (24), Spiethoff (25), Tièche (26), Ullmannn (27, 28, 29).

Diese und ähnliche folgende Zusammenstellungen können natürlich nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Es ist auch anzunehmen, daß nicht alle Fälle publiziert sind.

Bunch (30) hält den Lupus erythematodes nicht für tuberkulös, da Tuberkulose nur in wenigen, d. h. von 10 eigenen Fällen nur bei dreien nachweisbar war; bei 7 Patienten von den 10 war der opsonische Index in bezug auf Tuberkulose normal.

Relativ häufig wird in der Literatur die Kombination von Lupus erythematodes mit Drüsentuberkulose (besonders der Halsdrüsen) angegeben, wobei sich diese vor oder nach der Hauteruption entwickeln kann.

Bekannt ist der Fall von Delbanco (31), bei welchem der L. e. nach der Exstirpation einer tuberkulösen Halslymphdrüse verschwand und als diese rezidivierten, wieder von neuem auftrat. Dieses Parallelgehen der Hautaffektion mit der Erkrankung der Drüsen wird als Beweis des Zusammenhanges beider aufgefaßt.

Ähnliche Fälle, in denen es nach Exstirpation von tuberkulös entarteten Halsdrüsen zur Besserung eines bestehenden Lupus erythematodes gekommen ist, werden erwähnt von Bender (32), Kren (18), Meschtscherski (33, 34), Müller (35) und Pospelow (36). Maria Robbi (5) hat bei 87 Fällen von Lupus erythematodes 16 mal tuberkulöse Halsdrüsen gesehen. Weiter wird Kombination von Lupus erythematodes und tuberkulösen Halsdrüsen angeführt von Brezovsky (12), Ehrmann und Reines (14, 50), Fabry (37), Johnston (39), Nobl (39, 40), Rona (41), Schidachi (42), Sequeira (24), Sphepherd (43), Spiethoff (25), Tièche (26), Ullmann (44).

Diese Mitteilungen werden von manchen Autoren als triftige Beweisgründe für die Tuberkulose-Ätiologie aufgestellt; anderseits aber werden gerade die vielen Fälle von Lupus erythematodes ohne vergrößerte Halsdrüsen oder sogar ohne jegliche Zeichen von Tuberkulose von andern als ebenso triftige Argumente gegen diese Ätiologie angeführt. So überzeugend auch einzelne der oben zitierten Fälle scheinen mögen,



so lassen sie doch nicht einen sicheren allgemeinen Schluß für den Lupus erythematodes zu.

Von anderen tuberkulösen Krankheiten, mit denen sich der Lupus erythematodes kombinieren kann, ist der Lupus vulgaris zu erwähnen. Beide treten beim gleichen Individuum in selbständigen Herden auf. Diese Kombination ist aber nicht häufig genug, um darin einen Beweis zu sehen für die gleiche Ätiologie beider Erkrankungen und andererseits ist jede einzelne doch nicht selten genug, als daß das vereinzelte Zusammentreffen beider die Grenze des durch Zufall Möglichen überschritte. Wenn man noch bedenkt, wie ähnlich die beiden Krankheiten klinisch aussehen können, so wird man solche Fälle nur verwerten können, wenn sie aufs Genaueste histologisch untersucht sind.

Dieses Postulat rechtfertigt aufs Neue der merkwürdige Fall von Kyrle (45): an zwei ganz gleichen Herden an symmetrischen Stellen des Gesichtes, die klinisch ohne Zweifel für Lupus erythematodes angesprochen werden, wird eine Exzision vorgenommen. Die Untersuchung ergibt, daß es sich bei einem Herd, wie vermutet. um Lupus erythematodes handelt, daß der andere aber vollkommen das histologische Bild des Lupus vulgaris zeigt.

Einen klinisch typischen Lupus erythematodes, der aber histologisch typischen Tuberkelbau und Riesenzellen zeigt, erwähnt Ehrmann (46).

Solche Fälle lassen jeden Einwand berechtigt erscheinen, der sich erhebt gegen nicht mikroskopisch untersuchte Fälle, die als Mittel der Beweisführung gebracht wurden. Aber wie sich unter dem Bild eines Lupus erythematodes ein Lupus vulgaris verstecken kann, ebenso kann auch der Lupus erythematodes das des Lupus vulgaris nachahmen.

Hoffmann (47) veröffentlichte einen solchen Fall, bei dem klinisch Lupusknötchen vorhanden waren, die sich aber bei der histologischen Untersuchung nicht als solche herausstellten, sondern als durch nicht tuberkulöse Infiltrate bedingte, wie sie beim Lupus erythematodes vorkommen können (Lupus erythematodes tuberculoides).

Ein weiterer sicherer Fall von Kombination von Lupus erythematodes und Lupus vulgaris wurde von Spitzer (48) beobachtet. Hier wurde die klinische Diagnose durch die histologische bestätigt. Auch Spitzer hält das Zusammentreffen dieser beiden Krankheiten für allzu selten, als daß sich dadurch eine Beziehung zwischen beiden annehmen ließe.

Ein ähnlicher Fall stammt von Bornemann (49).



Ziemlich zahlreich liegen Mitteilungen vor über das gleichzeitige Vorkommen von Lupus erythematodes und sog. Tuberkuliden auf dem gleichen Individuum. Dadurch kann nichts mit Bestimmtheit zugunsten der Tuberkulose-Ätiologie des Lupus erythematodes entschieden werden. Denn wenn auch das Zusammentreffen mit Tuberkuliden häufiger erscheint als mit Lupus vulgaris, so bleibt doch der Einwand bestehen, daß ein zufälliges Nebeneinandervorkommen beider Krankheiten in einer relativ so geringen Zahl von Fällen nicht ausgeschlossen werden kann.

Es handelt sich dabei meistens um Kombination von Lupus erythematodes mit papulo-nekrotischen Tuberkuliden oder Erythema induratum Bazin.

Solche Mitteilungen liegen vor von Bernhard (6, 50, 51, 14), Jadassohn (52), Kyrle (53), Little (54), Mac Leod (55), Polland (22), Rona (56), Schidachi (43), Strasser (57), Ullmann (58), Weidenfeld (59), Weiß (60), While (61).

Aus dem bisher mitgeteilten geht also jedenfalls soviel hervor, daß sich aus dem statistisch-klinischen Material, das bisher über die Kombination von L. e. mit Tuberkulose der Haut oder innerer Organe vorliegt, kein zwingender Schluß auf Tuberkulose-Ätiologie des L. e. ziehen läßt.

So ist es begreiflich, daß auch beim Lupus erythematodes wie bei anderen Dermatosen, deren Tuberkulose-Ätiologie in Frage steht, die diagnostische Tuberkulinreaktion angewandt worden ist. Dabei ist von vornherein klar, daß nur die lokale Reaktion (Herdreaktion) von ausschlaggebender Bedeutung für die Entscheidung der Frage sein kann.

Die allgemeine Reaktion, ebenso die Pirquetsche und Intradermo-Reaktion, verdient nur insofern bei dieser Frage ein Interesse, als sie uns das Bestehen oder Überstehen irgend eines Tuberkuloseherdes beim Patienten angibt. Dadurch können sich aber Lupus erythematodes-Kranke als tuberkulös erweisen, bei welchen trotz genauester klinischer Untersuchung Zeichen von Tuberkulose nicht haben nachgewiesen werden können. Daß die Allgemeinreaktion bei einer großen Zahl von L. e.-Kranken positiv ausfällt, läßt sich ohne weiteres voraussehen, da ja in einem großen Prozentsatz, wie

wir oben gesehen haben, rein klinisch der Nachweis einer anderweitigen Tuberkulose erbracht ist.

So gibt Maria Robbis (5) an, daß von 23 Lupus erythematodes-Patienten auf eine Tuberkulininjektion 16 mit einer Allgemein-Reaktion antworteten. Bei 19 Patienten wurde die Pirquetsche Kutireaktion angestellt und fiel bei allen positiv aus.

Ullmann (7) findet meistens bei Lupus erythematodes-Kranken die Tuberkulinreaktion positiv, ebenso Ehrmann und Reines (14), Campana und Lanzi (62), De Beurmann und Laroche (63) finden bei 71% eine positive Intradermoreaktion. Meirowski (64): Von 7 klinisch tuberkulosefreien Patienten mit Lupus erythematodes geben alle positive Tuberkulinreaktion.

Über die wichtigere Lokalreaktion dagegen sind die Meinungen geteilt. Während es von manchen für ausgeschlossen gehalten wird, daß je eine Lokalreaktion auftrete, so wird sie von anderer Seite als ziemlich häufig angegeben (Ravogli (65). Immerhin ist zu bemerken, daß die Literaturangaben für sichere Fälle von positiver Lokalreaktion sehr selten sind, und daß diese noch spärlicher werden, wenn man für die Agnoszierung der Fälle die histologische Untersuchung postuliert.

Daher ist es ohne weiteres zuzugeben, daß die relative Seltenheit der Lokaltuberkulinreaktionen die Ansicht von der nichttuberkulösen Ätiologie zu stützen geeignet ist. Ein entscheidendes Gewicht ist aber diesem Umstand unseres Erachtens nicht beizumessen. Auch das Erythema induratum Bazin und die papulo-nekrotischen Tuberkulide geben in der Mehrzahl der Fälle keine positive Lokalreaktion. Trotzdem hat sich die Ansicht von der tuberkulösen Ätiologie dieser Dermatosen immer mehr Bahn gebrochen, Haben doch selbst so sichere Produkte des Tuberkelbazillus wie der Lupus vulgaris bei einem gewissen Prozentsatz diesen positiven Ausfall vermissen lassen.

Die wenigen Fälle von positiver Lokalreaktion, die uns bekannt geworden sind, sind folgende:

Ein histologisch kontrollierter Fall wird mitgeteilt von Ehrmann und Reines (14). Dieser Fall wird weiter unten bei den Tierversuchen näher ausgeführt werden.

Mucha (66) erwähnt einen Fall von Lupus erythematodes, der auf Injektion von einem *mg* Alttuberkulin deutliche allgemeine und Lokalreaktion zeigte. Exzidierte Gewebsstückchen geben keine Anhalts-



punkte für Tuberkulose und auch die Inokulation auf Meerschweinchen verläuft resultatlos.

Eine positive Lokalreaktion bei einem Lupus erythematodes hat Siebert (67) beobachtet. Hoffmann (68) sah folgendes: Eine Frau mit Lupus erythematodes, welche in ihren Kinderjahren skrofulös gewesen war und mehrere Drüsenoperationen durchgemacht hatte, bekam auf Injektion von 10 *mg* Alttuberkulin eine starke allgemeine und eine sehr deutliche lokale Reaktion. In diesem Falle war die Diagnose histologisch bestätigt worden.

Weitere Fälle sind die von Arndt (88), Chaussy (69), Ehrmann (50), Herxheimer (in 71), Mac Kee (72), Robbi (5), Ullmann (28). Gougerot (70) gibt an, daß daß nach Landouzy die Lokalreaktion hie und da auftreten kann.

Auch durch direkte Applikation von Tuberkulin auf den Krankheitsherd ist es gelungen, positive Lokalreaktionen zu bekommen. Das Tuberkulin wurde nach Moro in Salben angewendet oder nach Pirquet in den Hautherd eingeimpft. Eine solche Methode kann natürlich nur Anhaltspunkte geben für die tuberkulöse Natur des Lupus erythematodes, wenn es sich um Vergleichung der kutanen Reaktion handelt zwischen der gesunden und der kranken Haut.[1])

Solche Untersuchungen hat Jadassohn (73) ausgeführt. Er gibt zwei Fälle an, bei welchen Lupus erythematodes-Herde an der Stirn deutlich auf Einreibung mit Morosalbe reagiert haben, und zieht daraus den Schluß, daß wenn ein Versuchsfehler ausgeschlossen ist, entweder der Lupus erythematodes tuberkulös ist, sich aber in den meisten Fällen gegen die Tuberkulininjektion refraktär verhält, oder aber daß es sich um Lupus vulgaris erythematoides handle, zumal da eine histologische Untersuchung bei diesen Fällen nicht gemacht werden konnte. Es könnte aber auch — so führt Jadassohn aus — das klinische Bild des L. e. die symptomatische Äußerung zweier ätiologisch differenter Krankheiten sein, von denen die eine tuberkulös, die andere unbekannter Natur ist. Auf diese Ansicht, die eine wesentliche Weiterentwicklung über den im Mračekschen Handbuche angenommenen Standpunkt bedeutet, werden wir am Schluß eingehend zu sprechen kommen.

Einen weiteren Fall von Lokalreaktion nach Tuberkulinsalbeneinreibung, welche hauptsächlich um den Krankheitsherd vorhanden ist, und

---

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Ähnlich zu verwerten ist der kürzlich publizierte Fall von E. Hoffmann (Deutsch. mediz. Wochenschrift 1913, Nr. 11): Auftreten eines disseminierten Lupus erythematodes unter Fieber nach Injektion von $^{1}/_{100}$ *mg* Alttuberkulin in einen Herd von typischem Lupus e. discoides; zugleich Lokalreaktion dieses Herdes.

da bedeutend stärker ist, als an einer gesunden Hautpartie, erwähnt Ehrmann.

Spiethoff (25) teilt zwei Fälle von deutlicher Moro-Kontrastreaktion mit. Besonders stark wurde die Reaktion, wenn nachher Tuberkulin eingespritzt wurde. Die Lupus erythematodes-Stelle wurde rot und geschwollen, während auf der gesunden nach Moro behandelten Haut nur eine leichte Reaktion auf die Tuberkulineinspritzung hin auftritt.

Positive Hautreaktion mit Tuberkulinsalbe bei Lupus erythematodes-Kranken finden sich noch bei Friedländer (74), Senger (75), Trimble (76). Über einen eigenen Fall wird weiter unten berichtet werden.

Von geringerer Bedeutung für die Frage der Tuberkulosenatur des Lupus erythematodes, aber doch nicht zu vernachlässigen ist die Frage der Heilbarkeit, resp. Besserung der Krankheit durch Tuberkulininjektionen.

Es finden sich darüber einige Angaben in der Literatur. So wurde z. B. von Balzer und Rafinesque (77) ein Patient mit Lupus erythematodes vorgestellt, dessen Zustand durch Injektionen von Marmorekserum ins Rektum wesentlich gebessert wurde. Ullmann sah einen Fall, der durch Injektionen von Alttuberkulin gut beeinflußt wurde. Brezovsky (12), Ehrmann und Reines (14), Campana und Lanzi (62), Mucha (66), Ravogli (65) geben gute Erfolge durch Tuberkulininjektionen zu.

Da, wie aus dem bisherigen hervorgeht, die erwähnten Methoden keinen eindeutigen Entscheid in der Tuberkulose-Ätiologie des L. e. gebracht haben und ihrer ganzen Natur nach auch nicht bringen konnten, so sind noch andere Wege eingeschlagen worden, Wege, die man bei einer ganzen Anzahl von andern Dermatosen, deren tuberkulose Natur lange zweifelhaft war (papulo-nekrotische Tuberkulide, Lichen scrofulosorum, Erythema induratum Bazin), mit Erfolg beschritten hat. Man sucht den Bazillus direkt im Krankheitsherde nachzuweisen, entweder färberisch im Schnitt oder im verriebenen Gewebe, oder durch die Züchtung, oder durch den Tierversuch.

Die erste Methode ist schon oft versucht worden, aber es ist noch nicht gelungen, mit der Ziehlschen Methode Tuberkelbazillen im Schnitt nachzuweisen. Wenn man jedoch bedenkt, daß es mit dieser Methode sehr viele Mühe kostet, bei sicher tuberkulösen Erkrankung, z. B. beim Lupus vulgaris Bazillen nachzuweisen, so braucht man sich über die negativen Resultate beim Lupus erythematodes nicht zu wundern. In neuerer



Zeit wurde die alte Methode ergänzt durch die von Much. Mit Hilfe dieser gelingt es bekanntlich oft Tuberkelbazillen nachzuweisen und zwar die gramfeste granulierte Form des Tuberkulosevirus, in Fällen, wo nach Ziehl rot gefärbte Stäbchen nicht oder nur sehr spärlich nachweisbar sind.

Auch wir haben in unseren Fällen versucht, Bazillen nachzuweisen. Wir haben Hunderte von Schnitten, welche von den unten näher beschriebenen Fällen stammen, sowohl nach Ziehl als auch nach Much gefärbt. Ziehlfeste rote Stäbchen haben wir bei genauester Musterung nie gesehen, dagegen in einigen wenigen Schnitten Gebilde, welche in Form und färberischem Verhalten sehr wohl den Muchschen Angaben entsprachen. Ob aber damit für die Sache der Tuberkuloseätiologie des L. e. viel gewonnen ist, erscheint uns fraglich. Denn es muß unbedingt folgendes hervorgehoben werden:

1. Es ist oft nicht leicht in Schnitten oder in Ausstrichen solche Muchschen grampositiven Granula von zufälligen Niederschlägen mit Sicherheit zu unterscheiden.

2. Es ist die Tuberkulosenatur morphologisch und tinktoriell typischer Muchscher Formen ohne weiteres einleuchtend, wenn es sich um Reinkulturen von Tuberkelbazillen handelt oder um Krankheiten, deren Tuberkulosenatur unbestritten ist (z. B. Lupus vulgaris), ganz besonders wenn sich Ziehlfeste und Muchsche Formen im selben Präparat nebeneinander finden. Wenn es sich hingegen um Krankheiten handelt, deren Tuberkulosenatur eben in Diskussion steht, so kann der alleinige Nachweis von Muchschen Stäbchen keinen strikten Beweis bilden, so z. B. beim Lupus erythematodes. Selbst der häufige Befund von Muchschen Granula in Lupus erythematodes-Effloreszenzen würde nichts mehr als ein Wahrscheinlichkeitsbeweis sein für die Tuberkulose-Ätiologie, so lange nicht bewiesen ist, daß nur der Tuberkelbazillus und sonst kein anderer in der morphologisch und tinktoriell von Much charakterisierten Form auftreten kann.

Fälle mit positivem Tuberkelbazillenbefund finden sich nur wenige in der Literatur. Sie stammen sämtliche aus den letzten Jahren und beziehen sich auf Ausstrichpräparate, welche durch Behandlung von exzidierten L. e.-Effloreszenzen mit Antiformin gewonnen wurden.



Arndt (88): 1. Es handelt sich um einen Patienten mit Lupus erythematodes subacutus im Gesicht, an den Ohren, an der Innenseite der Unterlippe und an den Händen. In den Jugendjahren litt der Patient an Drüsenschwellung. Außer einer leichten Abschwächung des Atemgeräusches über der linken Lungenspitze ist klinisch von Tuberkulose innerer Organe nichts zu erkennen. Es wird ein exzidiertes Stück eines typischen Herdes zerkleinert, mit 20% Antiformin zentrifugiert und der Satz ausgestrichen und gefärbt. Es finden sich vereinzelte Stäbchen nach Ziehl, zum Teil deutlich granuliert und außerdem freiliegende ziehlfeste Körner. Nach dem morphologischen und tinktoriellen Verhalten und der Antiforminfestigkeit sind die Stäbchen unbedingt für Tuberkelbazillen zu halten. 2. bei einem Patienten mit seit 4 Jahren bestehendem Lupus erythematodes discoides beider Wangen zeigen die auf gleiche Weise (wie bei 1) hergestellten Ausstriche Stäbchen nach Ziehl. Klinisch und anamnestisch war beim Patienten nichts von Tuberkulose zu finden, dagegen zeigte er starke Pirquetsche Reaktion.

Hidaka (79) hat in 3 Fällen von 5 Untersuchten Bazillen gefunden und zwar in einem Fall von Lupus erythematodes disseminatus und in 2 Fällen von Lupus erythematodes discoides. Teils waren es Stäbchen nach Ziehl, teils die Muchschen Formen. Trotzdem kann sich Hidaka nicht dazu entschließen, für die Tuberkulosenatur des Lupus erythematodes einzutreten, da er die Muchschen Formen nicht für beweisend hält, ziehlfeste Tuberkelbazillen aber bei tuberkulösen Individuen im Blut kreisen können, oder durch zufällig hinzugeratene säurefeste Stäbchen, wie sie im Leitungswasser vorkommen, vorgetäuscht werden können. Dieser Deutungsversuch befriedigt keineswegs, um so weniger, als der Autor den Befund ziehlfester Stäbchen im Antiforminausstrich eines Erythema induratum für die tuberkulöse Natur dieser Krankheit als beweisend ansieht.

Spiethoff (25) hat mit Hilfe der Antiforminmethode in 2 Fällen, bei einem akuten und einem chronischen L. e. Tuberkelbazillen und Muchsche Granula nachgewiesen.

Auch Friedländer (80) teilt einen positiven Bazillenbefund mit. Es handelt sich um einen Lupus erythematodes discoides. Ungefähr 60 Schnitte wurden auf Bazillen untersucht, aber ohne Erfolg. Mit der Antiforminmethode gelang es jedoch, im Zentrifugat eines zerriebenen Stückes sowohl Stäbchen nach Ziehl als auch nach Much zu finden, welche dem morphologischen und tinktoriellen Verhalten nach nur für Tuberkelbazillen angesprochen werden können. Friedländer kann sich trotzdem nicht für die Tuberkulose-Ätiologie entscheiden, da andere Beweise für Tuberkulose, Lokal-Reaktion und Tierversuch in den meisten Fällen fehlen.

Ein sicherer Nachweis der Tuberkelbazillen wäre die direkte Kultur aus dem Krankheitsherd. Dieser Weg scheint nach den Versuchen von Lewandowsky (81) nicht so aus-



sichtslos zu sein. Ist es ihm doch gelungen, aus Lupus vulgaris-Stückchen Kulturen anzulegen in Fällen, wo der Tierversuch ein negatives Ergebnis zeitigte. Daß dieses Verfahren schon beim Lupus erythematodes mit Erfolg angewandt wurde, ist uns nicht bekannt.

Es bleibt uns schließlich noch die zuverlässigste Methode des Tuberkelbazillennachweises, der Impfversuch. Bevor wir auf diesen letzten Abschnitt übergehen, mögen noch einmal kurz die wichtigsten Punkte gestreift werden, die gegen die Annahme der tuberkulösen Natur des Lupus erythematodes ins Feld geführt worden sind, soweit dies nicht oben schon bei der Diskussion der einzelnen Argumente geschehen ist.

Es sind hier in erster Linie die Sektionsbefunde zu erwähnen von Lupus erythematodes-Kranken, bei welchen es nicht gelungen ist, trotz genauester Untersuchung auch nur die geringsten Zeichen einer Tuberkulose zu finden. Diese Fälle werden von den Gegnern der Tuberkulose-Ätiologie als triftige Beweise angegeben.

Ein solcher bereits von Jadassohn angeführter Fall wurde von Gunsett (82) mitgeteilt: Eine Patientin, bei der weder anamnestisch noch klinisch Anhaltspunkte für Tuberkulose vorhanden sind, stirbt an einer Bronchopneumonie. Die Sektion ergibt keine Zeichen von Tuberkulose. Eine Hypertrophie der Lymphdrüsen erweist sich durch die histologische Untersuchung als nicht tuberkulös. Gunsett gibt die Zahl der Sektionen von Lupus erythematodes-Kranken mit Tuberkulose-Erscheinungen auf nur 45% an.

Kren (83) erwähnt einen Fall von typischem Lupus erythematodes des Gesichts, wo es nicht gelungen ist, bei der Sektion eine Spur von Tuberkulose zu finden.

Diesen negativen Sektionsbefunden wird von den Untersuchern selbst große Bedeutung zugesprochen. Sie haben, wie sich das aus der Literatur ergibt, auf manche Autoren einen geradezu faszinierenden Eindruck gemacht. Wir möchten ihnen keine so entscheidende Bedeutung in der Frage der Lupus erythematodes-Ätiologie beimessen. Ganz abgesehen davon, daß es sich um seltene Vorkommnisse handelt, läßt sich fragen, ob sich überhaupt durch eine Sektion das Bestehen eines kleineren Tuberkuloseherdes im Körper so mit Sicherheit ausschließen läßt, wie es die Autoren annehmen. Vor allem aber möchten wir folgendes zu bedenken geben:



In der Streitfrage, die zur Diskussion steht, ob nämlich der Lupus erythematodes eine tuberkulöse Ätiologie hat oder nicht, kann ein Entscheid auf dem Sektiontisch nur gefällt werden, wenn nicht nur der ganze übrige Körper auf Tuberkulose hin untersucht wird, wie es in den angegebenen Fällen geschehen ist, sondern in erster Linie auch die Erythematodesherde selbst. Denn es liegt ja die Möglichkeit durchaus vor, daß der Lupus erythematodes nicht nur sekundär durch Tuberkelbazillen entsteht, die von irgend einem Herd des Körpers in die Haut verschleppt worden sind, sondern auch als primärer Herd, und vielleicht eine durch exogene Infektion entstandene, eigenartige Form der Hauttuberkulose vorstellt. Diese Möglichkeit ist in den negativen Sektionsfällen nicht in Betracht gezogen worden. Man hat zwar den ganzen Körper auf Tuberkulose untersucht, es jedoch unterlassen, durch die Impfung auf Tuberkulose-empfindliche Tiere festzustellen, ob denn nicht in dem Lupus-erythematodes-Herde selber Tuberkelbazillen vorhanden waren. Deshalb glauben wir, daß diesen Fällen lange nicht die Bedeutung zukommt, welche ihnen bis dahin in der Literatur zugesprochen worden ist, und gerade unsere nachher anzuführenden eigenen Untersuchungen bestärken uns in dieser Ansicht; zeigen sie doch, daß tatsächlich der Tuberkelbazillennachweis beim Lupus erythematodes durch das Tierexperiment wenigstens in gewissen Fällen zu erbringen ist.

Was weiter noch sehr gegen die Tuberkulose als Ursache des Lupus erythematodes eingenommen hat, ist die histologische Struktur, d. h. der Mangel jedweder für Tuberkulose charakteristischer Eigenschaften, wie das Vorhandensein von Riesenzellen und epithelioiden Zellen, von Tuberkelbildung, Verkäsung etc. im Lupus erythematodes-Herde. Nachdem wir aber eine ganze Reihe von Krankheiten kennen gelernt haben, welche sicher mit Tuberkulose in Beziehung zu bringen sind, ohne daß sie tuberkulose Struktur aufweisen (z. B. Leberzirrhose, chronische Gelenkentzündungen von Poncet, Phlebitis, gewisse Tuberkulide etc.) kann dieser Grund nicht mehr als stichhaltig angesehen werden. Wir verweisen hier auf die aus-



gezeichneten Arbeiten von Gougerot (84, 85). So wenig wie der sog. histologisch typische tuberkulöse Bau beweisen kann, daß wirklich Tuberkulose vorliegt, da wir wissen, daß Lepra, Syphilis und Sporotrichose genau die gleichen mikroskopischen Bilder produzieren können, ebensowenig ist der umgekehrte Schluß berechtigt, daß Mangel dieser Struktur die Tuberkulose-Ätiologie ausschließen läßt. Man muß vielmehr annehmen, daß entweder gewisses Terrain histologisch atypisch auf den gewöhnlichen Tuberkelbazillus reagiert, oder daß es spezielle Tuberkelbazillenvarietäten gibt, welche — auf jedem Terrain, das sie infizieren — eine atypische Reaktion auslösen.

Wir wenden uns nun zu den positiven Tierimpfungen. Es sind deren nur ganz wenige.

Daß ein positiver Ausfall einen sicheren, jedenfalls von allen für Tuberkulose sprechenden Angaben zuverlässigsten Beweis darstellt, scheint evident, obschon auch hier sich Fehler einschleichen können. Wir erinnern an die Kombination von Lupus erythematodes mit einem ihm klinisch vollkommen ähnlich sehenden Lupus vulgaris. Ein Irrtum läßt sich aber hier vermeiden durch die mikroskopische Kontrolle in Serienschnitten eines Teiles des zum Tierexperiment exzidierten Gewebsstückes. Ein anderer Einwand ist der, daß bei tuberkulösen Individuen nach Liebermeister (87) oft Tuberkelbazillen im Blute kreisen und daher im überimpften Gewebe sein können, ohne selbst die Ursache der lokalen Dermatose zu sein. Diese sind aber bei leichten Fällen von Tuberkulose, und darum handelt es sich ja beim Lupus erythematodes, so spärlich, daß es nicht gelingt, sie selbst in größeren Mengen Blut nachzuweisen und eine daraus entstehende Fehlerquelle dürfte sehr gering sein.

Die Fehlerquelle der Spontantuberkulose ist, wie Lewandowsky (81) erwähnt, bei guten Stallungen und sauberer Impftechnik ein zu vernachlässigender Faktor. Wir möchten hier gleich bemerken, daß wir in unseren Stallungen schon seit vielen Jahren und bei einer sehr großen Zahl von Tierversuchen keinen einzigen Fall von Spontantuberkulose beim Meerschweinchen erlebt haben.



In der Literatur finden sich nur 3 Fälle von positiven Tierversuchen. Die beiden ersten stammen von Gougerot (84). Der erste Fall ist ein Patient mit typischem Lupus erythematodes der Kopfhaut, sonst aber ohne Zeichen der Tuberkulose. Der Krankheitsherd wird exzidiert und damit werden zwei Meerschweinchen geimpft und zwar mit ziemlich großen bis in die Subkutis reichenden Gewebsstückchen. 5 Monate nach der Inokulation werden die Meerschweinchen getötet. Eines zeigt nichts von Tuberkulose, das zweite zeigt an der Inokulationsstelle zwei sklerosierte verwachsene Drüsen, deren Zentrum käsig erweicht ist. Darin finden sich spärlich Tuberkelbazillen. An der Leber und Milz sind kleine narbige Einziehungen, in deren Zentrum ein kleines gelbliches Knötchen sitzt. Diese zeigen unter dem Mikroskop Tuberkelstruktur. Es handelt sich um eine torpide Tuberkulose und die Drüsen an der Inokulationsstelle beweisen die Entstehung aus dem überimpften Gewebe. Dieser Fall von Lupus erythematodes wurde mikroskopisch kontrolliert und als absolut sicher erkannt ohne typisches tuberkulöses Gewebe.

Der zweite Fall ist ein Patient mit vesikulo-ulzerösem Lupus erythematodes der rechten Infraklavikulargrube. Es handelt sich um eine der von Fournier als „tuberculose cutanée en placard érythémateux, avec lésions ulcéreuses et suppurations aseptiques . . . . , forme intermédiaire entre le Lupus erythematodes et la tuberculose ulcéreuse“ beschriebenen ähnliche Form des Lupus erythematodes. Ein Gewebstück wird unter die Haut eines Meerschweinchens gebracht. Dieses wurde später getötet: Es fanden sich große sklerosierte Inguinaldrüsen mit käsig erweichtem Zentrum; in diesem lassen sich Bazillen nachweisen. Leber, Milz und Lungen sind auch tuberkulös. Es handelt sich um eine langsam verlaufende sklerorisierende Tuberkulose. Das Lupus erythematodes-Stück zeigte histologisch keine Zeichen von Tuberkulose; nur unterscheidet sich dieser Lupus erythematodes von der klassischen Form durch die Reaktionsweise der Epidermis und durch das die Kutis diffus durchsetzende Infiltrat.

Gegen diesen zweiten Fall von Gougerot könnte man vielleicht Bedenken hegen, da das klinische Bild von dem des typischen Lupus erythematodes immerhin erheblich abweicht. Der erste Fall hingegen muß als absolut einwandfrei anerkannt werden. Es gebührt somit Gougerot das Verdienst, als erster in einer jeden Zweifel ausschließenden Form, durch den Inokulationsversuch, gezeigt zu haben, daß der Kochsche Bazillus die Ursache eines typischen Lupus erythematodes sein kann.

Ein weiterer Fall von positivem Tierexperiment wird kurz erwähnt von Ehrmann und Reines (14): Es handelt sich um einen jungen Mann mit typischem histologisch sicher gestelltem Lupus erythematodes beider Wangen und der Lippen und mit typischen Tuberkuliden am Gesäß und an den Streckseiten der Extremitäten. Außerdem hatte er tuberkulöse bis zu den Supraklavikulargruben reichende Lymphome. Die

Überimpfung ergibt bei einem Meerschweinchen miliare Tuberkulose der Lungen, Leber und Milz. Dieser Patient zeigte auch auf ein *mg* Tuberkulin allgemeine und lokale Reaktion.

II. Eigene Untersuchungen.

Unsere eigenen Untersuchungen bewegen sich nach zwei Richtungen.

Seitdem in der Dermatologie der Begriff der Hauttuberkulide aufgestellt worden ist und die Klinik und Pathogenese dieser eigentümlichen Dermatosen Gegenstand zahlreicher Studien war, hat ein Problem vor allem das Interesse der Forscher beherrscht und zu den mannigfaltigsten Diskussionen Anlaß gegeben. Es ist das die Frage, ob diese mit dem Tuberkelbazillus im Zusammenhang stehenden Exantheme — zu welchen wir den Lichen scrofulosorum, das Erythema induratum Bazin, die papulo-nekrotischen Tuberkulide und andere rechnen müssen — aufzufassen sind als echte durch den Tuberkelbazillus selber erzeugte Tuberkulosen oder aber lediglich als Wirkungen des Tuberkeltoxins resp. Endotoxins, das von irgend einem viszeralen oder Drüsen-Herd aus in die Blutbahn aufgenommen und in die Haut verschleppt wurde. Mit anderen Worten: Liegen hier Folgezustände von Bazillenembolien (eventuell auch nach der Auffassung von Gougerot exogene Bazilleninfektionen) vor oder durch gelöste Stoffe bedingte, den Arzneiexanthemen pathogenetisch analoge Gewebsveränderungen?

Es ist hier nicht der Ort, auf diese in den Arbeiten von Jadassohn, Klingmüller, Lewandowsky, Zieler und Gougerot erschöpfend dargestellte und zum Teil auch heute bereits gelöste Streitfrage einzugehen.

Für das uns vorliegende Thema ist aber diese Fragestellung insofern wichtig, als auch für die Pathogenese des L. e., als wenn überhaupt die Möglichkeit der tuberkulösen Ätiologie für diese Krankheit in Betracht gezogen wird, beide Entstehungsweise, die durch Tuberkulin und die durch den Bazillus selber möglich und tatsächlich auch diskutiert worden sind. Speziell die schönen Untersuchungen von Zieler (89) beweisen ja, daß nicht nur der Tuberkelbazillusleib oder Frag-



mente desselben, sondern auch aus dem Bazillus stammende, in Lösung gebrachte und sogar dialysierte Substanzen in der Haut des tuberkulinüberempfindlichen Menschen Veränderungen zu erzeugen vermögen, die nicht nur klinisch, sondern auch histologisch spezifischen Charakter (epitheloide und Langhanssche Riesenzellen, hie und da sogar Verkäsung) haben.

Diesen zwei Möglichkeiten entspricht unsere eigene Versuchsanordnung. Wir versuchten erstens einmal nachzuweisen, ob sich aus den Herden von Lupus eryth. ein von korpuskulären Elementen freier Extrakt gewinnen ließe, welcher in der Haut des für Tuberkulin überempfindlichen Menschen Veränderungen hervorruft, die den von Zieler erhaltenen gleichzustellen wären. Es schien uns damit das Vorhandensein von Tuberkulin in dem Extrakt bewiesen oder doch sehr wahrscheinlich. Allerdings ist damit noch kein Entscheid für die Frage gewonnen, ob die wirksame Substanz in dem Herd selber, aus dem der Extrakt gewonnen ist, schon als Tuberkulin oder als Bazillen vorhanden ist, d. h. ob wir den L. e. bei positivem Ausfall als toxische oder als bazilläre Tuberkulose aufzufassen haben.

In einer zweiten Reihe von Fällen suchten wir die tuberkulöse Natur des L. e., wie schon andere Untersucher vor uns, auf dem Wege der Tierimpfung nachzuweisen.

Eins muß aber hier noch vorausgeschickt werden. Um den gegen die Diagnose gerichteten Zweifeln entgegenzutreten, haben wir alle unsere Fälle histologisch in Serienschnitten untersucht, und zwar immer so, daß wir ca. ein Drittel des zu verwendenden Stückes sogleich nach der Exzision in Alkohol fixiert, in Paraffin eingebettet, in Serienschnitte zerlegt und diese nach den üblichen Methoden (meistens Hämatoxylin-Eosin-, elastische Faserfärbung und van Gieson) gefärbt haben. Wir möchten von vornherein betonen, daß das histologische Bild in allen unseren Fällen dem von den Autoren für Lupus erythematodes geschilderten entspricht. In keinem unserer Fälle konnte in je ca. 150 Serienschnitten auch nur der geringste Anhaltspunkt für die Annahme einer histologischen echten Tuberkulose (Lupus vulgaris) gefunden werden,

so daß wir in dieser Hinsicht einen Error in diagnosi ausschließen können. Es soll deshalb nicht jedesmal ausführlich über die histologische Untersuchung berichtet, sondern diese nur in einer kurzen Notiz bei den einzelnen Fällen erwähnt werden.

A. Kutanimpfungen tuberkulinüberempfindlicher Menschen mit Extrakt aus L. e.-Herden.

Herstellung des Extraktes:

Es wird ein möglichst großes Stück eines frischen L. e.-Herdes (womöglich erst einige Wochen alt) bis in die Subkutis hinein exzidiert. Ein Teil wird zur histologischen Untersuchung auf die Seite gelegt, der Rest, nachdem die Hornschicht samt den oberen Lagen der Epidermis entfernt ist, möglichst fein zerschnitten und in sterilem Porzellanmörser mit ganz feinem ausgeglühtem Quarzsand mehrere Stunden hindurch intensiv zerrieben, bis ein ganz homogener Brei entsteht. Dieser Brei wird mit ca. 8—10 cm^3 sterilem destillierten Wasser aufgenommen und in sterilen Fläschchen in der Schüttelmaschine 24 Stunden geschüttelt, dann über Nacht in den Eisschrank gestellt. Hierauf wird die Masse durch eine Chamberlandkerze filtriert; dann im Vakuum bei niederer Temperatur (nicht über 30°) bis auf ca. 0·5 cm^3 eingeengt. Es resultiert dann eine klare oder leicht opale gelbliche Flüssigkeit, die ohne weiteres zur Impfung benützt werden kann.

Methodik der Impfung.

Als Testobjekt für den Nachweis etwaiger Tuberkulinspuren in dem von uns so gewonnenen Extrakte wählten wir die Haut tuberkulinüberempfindlicher Patienten und zwar impften wir, um möglichst günstige Versuchsbedingungen und möglichst feine Ausschläge zu erzielen, einen Tropfen des Extraktes intrakutan Patienten ein, welche an Hauttuberkuliden litten. So konnten wir hoffen, auch mit minimalen Tuberkulinmengen noch einen positiven Ausfall zu erhalten; denn gerade die Haut solcher Patienten besitzt ja eine exzessive Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin. Außerdem waren wir so in der Lage, was gleich näher ausgeführt werden soll, auf Grund der Zielerschen Erfahrungen (durch nachherige subkutane Tuberkulininjektion und durch histologische Untersuchung des Knötchens) die Spezifität einer positiven Reaktion zu erweisen.

Wie fein solche Tuberkulid-Patienten auf intradermale Tuberkulinimpfung reagieren, zeigt folgender Vorversuch.

Tabelle I.

3./XI. 1910 Intradermoreaktion mit Alttuberkulin in Verdünnung von	4./XI. nach 24 Stunden	5./XI. nach 40 Stunden	7./XI.	15./XI.
$^1/_{1000}$	derbe gerötete Papel von 2 *cm* Durchmesser	sehr starke Reaktion, starke Infiltration und Rötung von $2^1/_2$ *cm* Durchmesser, stark druckempfindlich, Zentral-Haut abgehoben, nekrotisch, bräunlich verfärbt	zentrale Stelle von 1 *cm* Durchmesser nekrotisch, blasig abgehoben, darum ein breiter roter Hof	noch ca. 2 Frankstückgroß, bräunlich rot, $^2/_3$ des Herdes deutlich infiltriert
$^1/_{10000}$	derbe gerötete Papel von $1^1/_2$ *cm* Durchmesser	starke Rötung und sehr derbe Infiltration von $1^1/_2$ *cm* Durchmesser, Zentrum bräunlich (kleine Nekrose?)	zentrale Stelle blasig abgehoben. Papel nur halb so groß wie bei Tuberkulin $^1/_{1000}$	ca. 1 Frankstückgroße Verfärbung und Infiltration
$^1/_{100000}$	mäßige Infiltration und Rötung von 1 *cm* Durchmesser	flach erhabene Papel, starke Rötung	deutliche Rötung und Infiltration	erbsengroße bläulichrote Verfärbung, kaum mehr infiltriert
$^1/_{1000000}$	linsengroße Rötung, keine Infiltration	deutliche Rötung, leichte Infiltration	ca. linsengroße Rötung, Infiltration kaum mehr vorhanden	ca. linsengroße, bläulichrote Verfärbung, keine Infiltration
$^1/_{10}$ Million	linsengroße Rötung, keine Infiltration	deutliche Rötung, fast keine Infiltration	kaum bemerkbare schwache Rötung	kaum mehr sichtbare Reaktion
$^1/_{100}$ Million	kleiner roter Fleck	Nihil	Nihil	Nihil
Physiologische NaCl-Lösung	kleiner roter Fleck	„	„	„



Es handelt sich um die Patientin G., welche an typischen papulonekrotischen Tuberkuliden leidet und deren Krankengeschichte weiter unten (Versuch 1) näher ausgeführt werden soll.

Wir machten bei ihr sukzessive Intrakutanimpfungen an den Oberschenkeln mit Tuberkulin (Alttuberkulin Koch) in absteigender Konzentration bis zu einer Verdünnung von $^1/_{100}$ Million.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß ein Tropfen $=$ 0·05 cm^3 einer 10 Millionenfach verdünnten Lösung von Alttuberkulin Koch, bei dieser Patientin einen noch deutlich positiven wenn auch schwachen Ausschlag verursacht. Die exzessive Emfindlichkeit der Patientin zeigt sich auch darin, daß stärker konzentriertes Tuberkulin bei Intradermalimpfung nicht nur Rötung und Schwellung, sondern sogar nekrotische Erscheinungen bewirkt. Es ist klar, daß die Haut solcher Patienten sich sehr dazu eignet, minimale Spuren von Tuberkulin nachzuweisen.

In gleicher Weise wurde denn auch der von uns gewonnene Extrakt geimpft, zugleich (in einem Teil der Fälle) als Kontrolle in analoger Weise hergestellter Extrakt aus gesunder Haut des L. e.-Patienten.

Das Auftreten einer positiven Reaktion, d. h. eines entzündlichen Knötchens, an der mit L. e.-Extrakt intradermal geimpften Hautstelle kann nun aber nicht ohne weiteres als Beweis dafür angesehen werden, daß sich in dem Extrakte Tuberkulin findet. Es könnte auch herrühren von irgendwelchen in den L. e.-Herden vorhandenen entzündungserregenden Substanzen, die mit dem Tuberkulin nichts zu tun haben. Um die Spezifität der Reaktion zu beweisen, sind Kontrollen nötig.

1. Es muß, wie das Zieler bei Tuberkulin-Kutanimpfungen gezeigt hat, bei nachheriger subkutaner Tuberkulinzuführung, an der Impfstelle ein erneutes Aufflammen der Entzündung, eine Herdreaktion auftreten.

2. Das Impfknötchen soll, wie das auch wieder Zieler bei kutanen Tuberkulinimpfungen nachgewiesen hat, histologisch für Tuberkulose charakteristische Veränderungen (Riesenzellen, Epitheloidzellen) aufweisen.



Wie weit diese Bedingungen in unseren Versuchen erfüllt worden sind, ergibt sich aus den folgenden Versuchsprotokollen.

1. Fall. R. M., 23 J., Ladentochter, war im Oktober 1910 in poliklinischer Behandlung wegen typischen L. e.

Anamnese: Von Tuberkulose wird nichts in der Familie angegeben, als daß der Vater schon seit längerer Zeit hustet. Pat. erkrankte anfangs April 1910 mit Husten, Kopfweh, Mattigkeit, Fieber, Drüsenschwellung am Halse. Die Pat. lag $2^1/_2$ Monate im Bett. Die Krankheit wurde als hartnäckige Influenza angesehen. Zu dieser Zeit traten Effloreszenzen am Arme auf, 14 Tage später im Gesicht.

Allgemeinstatus: Pat. sehr gut genährt. Auf der linken Halsseite sind die Drüsen stark vergrößert. An den inneren Organen zeigt sich außer einem verschärften und verlängerten Inspirium an der linken Lungenspitze keine Veränderung.

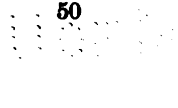
Hautstatus: Von den Veränderungen befallen sind beide Wangen, die Ohrläppchen, die Gegend um den äußeren rechten Augenwinkel und einige Partien am Kinn, im ganzen in ziemlich symmetrischer Weise.

Es handelt sich z. T. um einzelne Effloreszenzen, z. T. aber, besonders auf den Wangen, um größere Herde, welche durch Konfluenz kleinerer entstanden sind. Die kleineren Herde sind rundlich oder mehr ovale Plaques von ziemlich scharfer Begrenzung, derber Konsistenz und roter Farbe und sind leicht über das Niveau der gesunden Umgebung erhaben. Während am Rand die Rötung am auffallendsten ist, finden sich im leicht deprimierten Zentrum zahlreiche z. T. weißliche, z. T. mehr schmutzigbraune Schüppchen, welche mit kleinen Fortsätzen in Vertiefungen der Haut stecken und fest auf der Unterlage haften. Nach Entfernung der Schüppchen treten blutende Stellen zutage. Bei den größeren Herden verrät die polyzyklische Begrenzung deutlich die Konfluenz aus mehreren kleinen. Auch hier ist eine deutliche Differenz zwischen dem etwas elevierten, stark geröteten Saum und dem leicht deprimierten schuppenden Zentrum. Die zentralen Partien zeigen außerdem Ausgang in narbige Atrophie, kleine Telangiektasien und gegen die Peripherie zu dicke Hornpfröpfchen in den Follikelmündungen, welche der Haut-Oberfläche ein gesticheltes Aussehen verleihen. Nirgends sind Lupusknötchen zu sehen.

An beiden Ellbogen sind Narben, welche dem Aussehen nach vollkommen denjenigen entsprechen, welche papulo-nekrotische Tuberkulide zu hinterlassen pflegen.

28./X. 1910. Zwei typische ziemlich frische Herde (mit relativ geringfügigen hyperkeratotischen Veränderungen) am rechten äußeren Augenwinkel werden exzidiert und zum kleineren Teil zur histologischen Untersuchung in Serienschnitten verwendet.

Histologischer Status. Epidermis: Sie ist entweder ganz





intakt oder zeigt nur wenig Veränderungen. Stellenweise, besonders da, wo die Infiltratbildung in der Kutis sehr ausgesprochen ist, scheint sie verschmälert. Sie erweist sich auch hier als durchsetzt von Wanderzellen.

Kutis: Die Hauptveränderungen finden sich hier. Sie bestehen in Gefäßerweiterung und Infiltration. Die der Epidermis zunächst liegende Partie der Kutis zieht sich zumeist als ziemlich zellarmer homogener Bindegewebsstreifen unter der Epidermis hin. In der Pars papillaris finden sich fast keine Veränderungen, nur stellenweise Infiltration. Die eigentlichen Infiltrate füllen besonders die Pars reticularis, steigen aber auch den Follikeln entlang in die tieferen Partien der Kutis und Subkutis. Sie umscheiden vielfach die Gefäße und bestehen vorwiegend aus Rundzellen und vielfach bizarr geformten knorrigen fixen Bindegewebszellen. Stellenweise sind die Infiltrate sehr dicht und füllen beinahe die ganze Pars reticularis aus. Die elastischen Fasern fehlen innerhalb der Infiltrate vollkommen, sind aber im übrigen wenig verändert.

Epitheloid- und Riesenzellen finden sich nirgends; keine Nekrosen, keine Andeutung von tuberkulöser Struktur.

Aus dem größeren Teil des exzidierten Gewebsstückes wird auf die oben beschriebene Weise Extrakt bereitet. Dieser Extrakt wird bei einer Pat. M. G. angewendet. Diese war auf der Abteilung mit *Erythema induratum Bazin, tuberkulösem Lymphom und papulonekrotischen Tuberkuliden.* Es folgt ein Auszug aus der Krankengeschichte.

18./X. 1910. Es wird bei dieser Patientin M. G. ein Pirquet mit 25% Tuberkulin gemacht.

19./X. Die Impfstelle ist stark gerötet in der Ausdehnung eines 20 Cms.-Stückes.

20./X. Der Herd ist infiltriert, etwa $^1/_2$ *cm* im Durchmesser betragend und zeigt einen 2 *cm* breiten roten Hof; davon ausgehend ein geröteter lymphagitischer Strang.

31./X. *Der Patientin wird am linken Oberschenkel L. e.-Extrakt, welcher von der oben erwähnten Patientin R. M. stammt, nach Pirquet (Kutireaktion) eingeimpft und nach Mantoux intradermal injiziert.* Die gleichen Impfungen werden zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung gemacht. Die Resultate finden sich in Tabelle II. (Siehe auch Fig. 1.)

Um einen Anhaltspunkt für die Zahl der im Extrakte enthaltenen Toxine zu bekommen, haben wir bei dieser Patientin parallel zur L. e.-extraktimpfung an symmetrischen Körperstellen auch intradermale Impfungen mit Tuberkulin in progressiver Verdünnung vorgenommen; wir sind dabei zu dem Resultat gekommen, daß der Extrakt bei dieser Patientin eine ungefähr gleich starke Reaktion verursacht wie ein auf ein $^1/_{1000000}$ verdünntes intradermal injiziertes Tuberkulin. Eine solche Wertbestimmung kann natürlich keinen Anspruch auf Genauigkeit erheben.



Tabelle II.

Datum 31./X.	Pirquet mit NaCl	Pirquet mit L. e.-Extrakt	Introdermoreaktion mit L. e.-Extrakt	Introdermoreaktion mit NaCl
1./XI. (nach 24 St.)	etwas gerötet	deutlich positiv	über linsengroße Papel mit breitem rotem Hof	schwache Rötung
2./XI. (nach 36 St.)	kleiner roter Fleck	stärkere Rötung, deutliche Infiltration	flache, stark rote, 1/2 *cm* im Durchmesser betragende Papel mit rotem Hof	kleiner roter Fleck
2./XI. (nach 48 St.)	kleiner roter Fleck	schwache Rötung und Infiltration im Durchmesser von 1 *ccm*	starke Rötung und Infiltration im Durchmesser von 1 *cm*	kleiner roter Fleck
3./XI.	reaktionslos	reaktionslos	Rötung schwächer, leichte Infiltration noch vorhanden	reaktionslos
4./XI.	0	0	Rötung verschwunden, nur noch livider Fleck vorhanden	0
Abends-Injektion von 0·3 *ccm* 1‰ Tuberkulin subkutan in die Nates				
5./XI.	0	ganz schwache Rötung	deutlich umschriebener, düster braunroter Herd von 3/4 *cm* Durchmesser, Zentrum eher blasser, leicht eingesunken	0
7./XI.	0	0	die Reaktion ist deutlich etwas stärker geworden, Rötung, aber keine Infiltration	—
15./XI.	0	0	kaum erbsengroß, livid gefärbt, nicht infiltriert	—

18 Tage nach der Impfung wurde nun die Hautstelle, an welcher die Intradermalreaktion mit L. e.-Extrakt erhalten worden war und die sich zu dieser Zeit noch als deutlicher, bräunlichroter, kaum mehr infiltrierter Fleck markierte, exzidiert, in Serienschnitte zerlegt und histologisch untersucht.

Die histologische Untersuchung ergab Bilder, welche denen sehr ähnlich sahen, welche Zieler nach seinen Intradermalimpfungen mit Tuberkulin erhalten hat. Man sieht in den Schnitten deutlich den Impfstich und in den mittleren und unteren Partien der Kutis, dort wo der Impfstich endigt, ein scharf umschriebenes Infiltrat, das aus dicht gedrängten Rundzellen und gewucherten Bindegewebszellen besteht, und besonders in den mittleren Partien vereinzelte epitheloide und Langhanssche Riesenzellen enthält.

Epikrise. Der aus einem histologisch und klinisch typischen L. e.-Herd der Patientin R. M. hergestellte Extrakt ergibt, einer tuberkulinüberempfindlichen (an Tuberkuliden leidenden) Patientin intradermal eingeimpft, eine positive Reaktion, welche ungefähr der mit auf $^1/_{1000000}$ verdünntem Tuberkulin entspricht. Die Impfstelle reagiert auf nachträgliche subkutane Tuberkulininjektion (Herdreaktion). Histologisch zeigt sie tuberkuloiden Bau. Eine Kontrolle mit dem Extrakte aus gesunder Haut wurde in diesem Falle nicht gemacht.

II. Fall: M. K., 40 J. Hausfrau. Pat. trat am 30./V. 1910 in das Spital ein.

Anamnese: Keine Angaben über Tbk. in der Familie. Frühere Krankheiten werden nicht angegeben. Jetzige Krankheit: Schon vor vier Jahren trat im Sommer leichte Schuppung an der Nase auf. In den nächsten Sommern kam es zu stärkerer Schuppung und Rötung und im letzten Jahre traten auch Effloreszenzen hinter beiden Ohren auf. Im Winter soll die Nase immer normal ausgesehen haben.

Allgemeinstatus: Ordentlicher Ernährungszustand, Augen, Rachen, Zunge, Hals o. B. Thorax: eher schmal, symmetrisch. Lungen: vorn: R. Grenze 6. Rippe verschieblich, Schall: bds. gleich. Atemgeräusch: versikulär, an der linken Spitze vereinzelte Rasselgeräusche. Lungen hinten: Grenze 10. Proc. spin. Schall links supra spinam, etwas höher als rechts, sonst bds. gleich. Atemgeräusch: links oben verlängertes verschärftes Expirinm. Herz, Abdomen, Extremitäten o. B.

Lokalstatus: Von der Erkrankung befallen sind Nasenrücken und Nasenspitze, das linke Ohr und die Gegend hinter dem linken und rechten Ohr. Der Herd an der Nase zeigt deutlich zwei Zonen. Die periphere Zone ist gebildet durch einen ziemlich scharfen, teilweise polyzyklisch begrenzten Saum, der wallartig über das Niveau der gesunden



Umgebung erhaben ist und eine hellrote Farbe zeigt. Die zentrale Zone ist etwas deprimiert und zeigt erweiterte zum T. mit dicken Hornpfröpfen angefüllte Follikel. Letztere verleihen hier der Haut stellenweise ein siebartiges Aussehen. An den anderen Stellen finden sich bräunlichgelbe Schüppchen, welche sehr fest haften und z. T. mit kleinen Fortsätzen in Vertiefungen der Haut stecken.

Von ähnlichem Aussehen sind die Herde am linken Ohr und hinter demselben und dem rechten Ohr. Es handelt sich hier um ca. linsengroße, flach erhabene Plaques, die im Zentrum eingesunken erscheinen. Sie sind von hellroter entzündlicher Farbe und weisen stellenweise kleine kreideweiße festhaftende Schüppchen auf.

Nirgends Andeutung von Lupusknötchen.

Histologischer Status:

Epidermis vollständig intakt.

Kutis: Pars papillaris zeigt keine Veränderung. Pars reticularis: Hier finden sich die hauptsächlichsten Veränderungen, z. T. aber auch in den tieferen Schichten der Kutis und in der Subkutis. Sie bestehen in Infiltration in Form von teils rundlichen, teils länglichen, teils auch verzweigten Haufen, die sich lediglich aus dicht nebeneinander liegenden intensiv gefärbten Rundzellen zusammensetzen, fast ohne Beimischung irgendwelcher anderer Zelltypen. Die Infiltrate sind stellenweise deutlich perivaskulär, an anderen Orten um die Follikel lokalisiert. In den Infiltraten finden sich vereinzelte Mastzellen, nirgends aber sind Epitheloid- oder Riesenzellen zu erkennen. Die elastischen Fasern sind in der Pars. retic. unverändert, nur fehlen sie innerhalb der Infiltrate vollkommen.

Nirgends auch nur Andeutung tuberkulöser Struktur.

2./VI. Pirquet mit 25% Tuberkulin.

3./VI. Pirquet negativ.

6./VI. Exzision der lupösen Partien hinter dem rechten und linken Ohr. Die exzidierten Stücke werden z. T. zur histologischen Untersuchung, z. T. zur Extraktbereitung verwendet.

Mit dem Extrakt wird am 10./VI. Patientin G. mit Lichen skrofulosorum intrakutan geimpft, u. zw. an zwei Stellen. Es tritt in den nächsten Tagen eine sehr starke Reaktion auf; es entstehen gerötete Knötchen von ca. Erbsengröße.

11./VII. Die Knötchen sind noch deutlich vorhanden; eines wird exzidiert.

25./VII. Das zweite Knötchen ist immer noch deutlich vorhanden. Es wird 0·1 *cm* 1‰ Tuberkulin subkutan am Oberschenkel injiziert.

26./VII. Es entsteht hierauf starke Allgemeinreaktion mit Temperaturerhöhung und deutliche Stichreaktion. An dem durch L. e.-Extrakt erzeugten Knötchen tritt zu gleicher Zeit deutliche Entzündung in Form von ausgesprochener Rötung auf (Herdreaktion).

27./VII. Das Knötchen wird exzidiert und in Serienschnitte zerlegt. Die histologischen Veränderungen sind in diesem Falle noch ausgesprochener tuberkuloid als im vorhergehenden. Es findet



sich am unteren Ende des Stichkanals ein auffallend scharf begrenztes mäßiges Infiltrat, das aus dicht gedrängten Rundzellen und Fibroblasten besteht. In den zentralen Partien vereinzelte epitheloide Zellen und eine ganze Anzahl von Riesenzellen vom Langhansschen Typus und stellenweise homogene schlechter gefärbte Partien. (Verkäsung?) (Vergl. Fig. 2.) Das Infiltrat setzt sich stellenweise in einzelnen den Gefäßen folgenden Ausläufern gegen die höher gelegenen Schichten der Kutis zu fort.

Epikrise. Der aus einem histologisch und klinisch typischen L. e.-Herd der Patientin M. K. hergestellte Extrakt ergibt einer tuberkulinüberempfindlichen (an Lichen scrofulosorum leidenden) Patientin intradermal eingeimpft, eine positive Reaktion. Die Impfstelle reagiert auf nachträgliche subkutane Tuberkulinjektion. (Herdreaktion.) Histologisch zeigt sie tuberkuloiden Bau.

Eine Kontrolle mit dem Extrakte aus gesunder Haut wurde in diesem Falle nicht gemacht.

III. Fall. H. V., 37 J. Schuhmacher trat im Juni 1910 in poliklinische Behandlung. Familienanamnese ohne Anhaltspunkte für Tbk.

Frühere Krankheiten. Patient hatte vergrößerte Halsdrüsen. Wurde mit 17 Jahren deshalb operiert. Sonst werden keine Krankheiten angegeben. In letzter Zeit leidet er an spinaler Muskelatrophie.

Jetzige Erkrankung. Sie fing an vor 14 Jahren in der Mitte der linken Wange. Bald darauf trat sie auch auf der rechten Wange auf. Die Krankheit breitete sich immer mehr aus und acht Jahre nach ihrem Beginn trat Patient auswärts in Behandlung.

Algemein status: Etwas magerer Patient, von mittlerer Größe. Pupillen, Zunge, Rachen o. B. Am Halse längs beiden M. Sternokleidomastoideio, harte nicht druckempfindliche Drüsen. Thorax symmetrisch. Atmung beiderseits gleichmäßig. Lungen: vorn: Grenze gut verschieblich, Schall bds. gleich. Atemgeräusch vesikulär, links vereinzelte Rasselgeräusche. Lungen: hinten: Spitzen bds. gleich hoch. Untere Grenze bds. gleich hoch, verschieblich. Schall bds. gleich. Atemgeräusch vesikulär, unten bds. Exspirium verlängert. Herz und Abdomen o. B. An verschiedenen Partien Muskeln atrophisch. (Diagnose der internen Klinik: Spinale Muskelatrophie.)

Hautstatus. Die Veränderungen haben in ziemlich symmetrischer Weise die beiden Wangen befallen, u. zw. rechts von der Nasolabialfalte bis zum Os. Zygomatic., links von der Nasolabialfalte bis zum Ohr. Die Herde sind ziemlich scharf begrenzt und lassen mehrere Zonen unterscheiden. Erstens eine äußere gegen das Ohr zu gelegene, welche hauptsächlich aus einem z. T. unregelmäßig erhabenen erythematösen Saum besteht, der scharf gegen die gesunde Haut absetzt. Diese Zone ist nur



einige *mm* breit. Gegen die Nase zu folgt dann eine Zone, welche den größten Teil der erkrankten Partien einnimmt. Diese ist hauptsächlich charakterisiert durch ihre Schuppung. Auf der etwas unregelmäßig gestalteten Oberfläche sitzen zahlreiche zumeist kreideweiße, z. T. aber auch mehr graugelblich verfärbte kleine Schüppchen. Diese haften mit zapfenartigen Fortsätzen in Vertiefungen der Haut und sind daher nur schwer zu entfernen. Nach ihrer Entfernung tritt eine kleine blutende Stelle zu Tage. An einzelnen Stellen kommt durch die in den Follikelmündungen steckenden Hornkegelchen ein siebartiges Aussehen der Haut zustande. Die innerste Zone gegen die Nase zu und um das Auge ist charakterisiert durch ihr narbiges Aussehen. Die Haut ist daselbst glatt, atrophisch, an den Rändern z. T. auch in kleine Falten gelegt, blaßrosa verfärbt, an einzelnen Stellen, besonders an der Grenze gegen die gesunde Umgebung mit braun pigmentierten Flecken. Reichlich sind hier auch Teleangiektasien. Nirgends finden sich Lupusknötchen. Am r. Unterkiefer findet sich eine deutlich vergrößerte Drüse.

27./VII. 1910. Exzision eines frischen progredienten Stückes am unteren Rande der rechtsseitigen Veränderung. Ein Stück wird histologisch untersucht.

Histologischer Status.

Epidermis: Stellenweise durchaus normal. Die Hornschicht ist z. T. auf der Epidermis festhaftend, z. T. etwas losgelöst, nicht verdeckt. Keine Hyper- oder Parakeratose. Die Reteleisten sind z. T. erhalten, nur findet sich auffallend viel Pigment in den Basalzellenschichten. An anderen Stellen, besonders in den zentralen Partien ist die Epidermis gestreckt mit fast horizontaler Begrenzung gegen die Kutis. Die Papillen und Leisten sind dem entsprechend verstrichen. An den gestreckten Stellen ist auch die ganze Epidermis deutlich verschmälert, bis auf fünf Zellagen reduziert. Die Zellen sind kaum verändert, die Keratohyalinschicht überall erhalten. An einigen Stellen, wo die Kutisinfiltrate bis dicht an die Epidermis heranreichen, ist die Grenze gegen die Kutis undeutlich. Einzelne Infiltratzellen scheinen in die Epidermis einzuwandern und es ist hier oft nicht zu sagen, wo die Kutis aufhört und die Epidermis beginnt.

Kutis: Diese ist in den oberen Partien stellenweise ödematös mit erweiterten Lymphräumen. Das Bindegewebe ist, besonders unterhalb der atrophischen Epidermis oft auffallend straff und homogen, narbigem Bindegewebe sich in Anordnung und Aussehen nähernd. Die Infiltrate bilden größtenteils ganz kompakte, dicht gedrängte, scharf abgegrenzte Haufen oder Knötchen und finden sich hauptsächlich in den tieferen Schichten der Kutis bis hinunter in die Subkutis. Sie bestehen durchwegs aus sehr stark tingierten kleinen Rundzellen und einzelnen unregelmäßig geformten mehr knorrigen und fädigen, ebenfalls sehr dunkel tingierten Zellen. Wo die Haufen am dichtesten sind, da liegt Zelle an Zelle, ohne daß dazwischen eine Grundsubstanz zu erkennen wäre. Die Infiltrate folgen teilweise den Follikeln, oder umgeben die Gefäße, manch-



mal auch die Schweißdrüsenausführungsgänge mantelartig. Solche Beziehungen lassen sich jedoch nicht überall erkennen. An einigen Stellen dringt das Infiltrat bis in die obersten Schichten der Kutis vor. Auch im subkutanen Fettgewebe findet sich sehr deutlich in den Septen Anhäufung von Rundzellen. Nirgends sind Epitheloid- und Riesenzellen, nirgends Andeutung von Tuberkelknötchen oder Verkäsung erkennbar.

Der Rest des exzidierten Stückes wird zur Extraktbereitung verwendet.

28./VII. Exzision eines gleich großen Stückes gesunder Haut am Rücken. Aus diesem wird Extrakt bereitet. (Im Anschluß an die Exzision des L. e.-Herdes zeigt die regionäre Lymphdrüse am rechten Kieferwinkel eine deutliche Vergrößerung. Sie wird am 5./XII. 1910 exzidiert, eingebettet und in Serienschnitte zerlegt. Histologisch zeigt sie typisch tuberkulöse Veränderungen: Knötchen bestehend aus Lymphozyten, epitheloiden und Riesenzellen und zentraler Verkäsung. Es werden bei Ziehlscher Färbung typische Tuberkelbazillen in den Schnitten nachgewiesen.

Impfversuch: Mit den beiden Extrakten wird Patient K. geimpft, der mit Lupus vulgaris nasi auf der Abteilung war. Diesem wurde am 27./VII. ein Pirquet mit Alttuberkulin gemacht. Am 29./VIII. Reaktion deutlich positiv, ziemlich stark gerötete Papel.

30./VII. 1910. Es wird am Patienten vorgenommen:

1. am rechten Vorderarm mit Extrakt aus gesunder Haut:

a) Intradermoimpfung (so daß zirka linsengroße Papel entsteht.)

1./VIII. Kaum fühlbare Konsistenzerhöhung. Ganz leichte Rötung. Diese Veränderungen verschwinden nach wenigen Tagen bis auf einen ganz kleinen kaum bemerkbaren Fleck.

b) Impfung nach Pirquet.

1./VIII. Bleibt vollkommen negativ.

2. Am linken Vorderarm mit L. e.-Extrakt.

a) Intradermoimpfung an zwei Stellen.

1./VIII. An den Impfstellen über linsengroße braunrote Papeln, welche nach 8 Tagen noch deutlich sichtbar waren.

b) Impfung nach Pirquet.

1./VIII. Vollkommen negativ.

Am 3./VIII. werden dem Versuchspatienten 0·5 m^3 1% Alttuberkulin subkutan injiziert.

Es folgt 1. deutliche Allgemeinreaktion mit Kopfweh und Temperaturanstieg auf 38·9°.

2. Lokalreaktion an den Stellen wo früher Pirquet mit Alttuberkulin gemacht wurde.

3. Lokalreaktion an den Stellen, wo Intradermoimpfung mit L. e.-Extrakt gemacht wurde. Die Lokalreaktion ist nicht stark, aber an der L. e.-Extrakt-Impfstelle ebenso deutlich wie an der Tuberkulinimpfstelle. An der Stelle der Intradermoimpfung mit normaler Haut ist keinerlei Reaktion sichtbar.



6./VIII. 1910. Exzision eines L. e.-Extrakt-Impfknötchens. Die histologische Untersuchung in Serienschnitten ergibt am unteren, in den Schnitten deutlich sichtbaren Ende des Impfkanals ein ziemlich gut begrenztes mäßig dichtes Infiltrat, das nur aus Rundzellen und gewucherten Bindegewebszellen besteht ohne Beimischung von Epitheloid- und Riesenzellen.

31./X. 1910. Beim Spittalaustritt sind die Stellen des Tuberkulin-Pirquet und der einen L. e.-Extrakt-Intradermoreaktion noch als leicht schuppende blaubraun verfärbte Flecken sichtbar. Die Injektionsstelle des Extraktes der gesunden Haut ist nur noch als etwa stecknadelkopfgroßer Fleck sichtbar.

Epikrise. Bei einem seit Jahren an klinisch und histologisch typischem L. e. beider Wangen, und an Halsdrüsentuberkulose (mit positivem Bazillenbefund) leidenden Patienten, wird die jüngste Randpartie des L. e. sowie ein gesundes Hautstück exzidiert und zu Extrakten verarbeitet. Beide Extrakte werden einem Patienten mit Lupus vulgaris intradermal injiziert. Dieser reagiert auf den Extrakt aus normaler Haut ganz schwach, auf den L. e.-Extrakt deutlich mit einer Papel, welche bei nachträglicher subkutaner Tuberkulininjektion erneut aufflammt (Herdreaktion). Histologisch zeigt diese Papel keine tuberkuloiden Veränderungen.

Es folgen noch eine Anzahl von Fällen von Intrakutanreaktion mit L. e.-Extrakt. Da wir in diesen Fällen weder die Reaktion der Impfpapel auf eine nachträgliche Tuberkulininjektion prüfen, noch die Papel histologisch untersuchen konnten, so kommt dieser Serie von Versuchen zur Entscheidung der uns hier beschäftigenden Frage nur ein geringer Wert zu. Der Vollständigkeit halber sei aber hier doch ein kurzes Resümee aus unseren Versuchsprotokollen gegeben:

a) Von dem Patienten V. mit typischem Lupus erythematodes (den wir weiter oben schon angeführt haben) wird L. e.-Extrakt geimpft auf:

1. Patient G. mit Lichen scrofulosorum: am rechten Vorderarme und zwar:

α) nach Pirquet: Es zeigt sich nach 24 Stunden keine Reaktion, nach 48 Stunden keine Reaktion;

β) intrakutan: nach 24 Stunden keine Reaktion, nach 48 Stunden keine Reaktion.



2. Pat. W. mit typischem Lupus vulgaris nasi, und zwar am linken Vorderarm:

α) nach Pirquet: Es zeigt sich nach 24 Stunden fast keine Reaktion, nach 48 Stunden deutliche Rötung (so stark wie bei richtigem Tuberkulin-Pirquet);

β) intrakutan: nach 24 Stunden kleine Papel mit deutlich gerötetem Hof, fast 1 *cm* im Durchmesser betragend; nach 48 Stunden sehr starke Rötung und deutliche zentrale Papel.

b) Von einem Patienten L. (wie im folgenden Abschnitte näher ausgeführt wird, ist bei ihm die Verimpfung des L. e. auf Meerschweinchen positiv ausgefallen), welcher an typischem Lupus erythematodes leidet, wird ein exzidiertes Stück zur Darstellung von Hautextrakt verwendet.

Gleichzeitig wird von einem Patienten ein Stück eines Lupus vulgaris-Herdes exzidiert, zu Extrakt verarbeitet und parallel zum L. e.-Extrakt verimpft. Mit diesen beiden Extrakten werden geimpft:

1. Pat. St. mit multiplem Lupus vulgaris. Es zeigt sich an der Impfstelle:

α) mit L. e.-Extrakt nach 24 Stunden Reaktion positiv;

β) mit L. v.-Extrakt nach 24 Stunden Reaktion schwächer aber doch noch positiv.

2. Pat. Sch. mit Petroleumdermatitis (als Kontrolle) Impfung mit

α) L. e.-Extrakt: nach 24 Stunden reaktionslos;

β) L. v.-Extrakt: nach 48 Stunden reaktionslos.

3. Pat. Gy. mit Rippentbk. Es zeigt sich an der Impfstelle mit

α) L. e.-Extrakt: nach 24 Stunden ziemlich derbe, gerötete flache Papel von fast 2 *cm* Durchmesser;

β) L. v.-Extrakt: nach 24 Stunden schwache Infiltration und Rötung.

(Die Kontrollimpfung mit physiologischer Kochsalzlösung verlief reaktionslos.)

4. Pat. Ge. mit Lupus vulgaris: An der Impfstelle des

α) L. e.-Extrakt: nach 24 Stunden schwache Reaktion;

β) L. v.-Extrakt: nach 24 Stunden schwache Reaktion.

5. Pat. L. selbst: nach der Impfung mit

α) L. e.-Extrakt: nach 24 Stunden leichte Rötung vorhanden;

β) L. v.-Extrakt: nach 24 Stunden keine Reaktion.

c) Von Pat. H. mit typischem L. e. wird ein Stück kranke Haut exzidiert und daraus Extrakt bereitet. Es werden geimpft:

1. Pat. St. mit Urethritis gonorrhoica ant. et post. (als Kontrolle) nach 24 Stunden nur minimale Rötung.

2. Pat. R. mit Ekzema acutum (als Kontrolle) nach 24 Stunden keine Reaktion.

3. Pat. L. mit Lupus erythematodes, nach 24 Stunden starke Infiltration und Rötung von der Größe eines 2 Frankenstückes. Im Zentrum eine linsengroße Papel von derber Konsistenz.

4. Pat. St. mit multiplem Lupus vulgaris nach 24 Stunden deutliche Infiltration und Rötung. Im Zentrum eine kleine Papel.

B. Überimpfung auf Meerschweinchen.

Wir gehen nun zu unseren Inokulationsversuchen über. Es ist uns gelungen, in vier Fällen von typischem Lupus erythematodes durch Inokulation von Stückchen kranken Gewebes auf Meerschweinchen bei diesen Tuberkulose zu erzeugen.

Die Technik der Impfung war folgende:

1. Soweit sich das im einzelnen durchführen ließ, wurde darauf gesehen, daß zur Impfung nur möglichst junge Effloreszenzen resp. Randpartien größerer älterer Herde verwendet wurden. Eventuell wurde der frischere Teil zur Inokulation, der ältere zur histologischen Untersuchung verwendet.

2. Es wurden, wo immer es aus äußeren Gründen anging, möglichst große und tief exzidierte Stücke zur Impfung verwendet, Herde von bis zu 3 *cm* Länge und 1—2 *cm* Breite und stets bis in die Subkutis reichend.

3. Die exzidierten Stücke wurden nach der flachen Abtragung der obersten Epidermisschichten resp. nach der Desinfektion der Oberfläche mit Jodtinktur entweder

a) in Stücken von Linsen- bis Erbsengröße unter aseptischen Kautelen in die Peritonealhöhle von Meerschweinchen versenkt (2—4 Stückchen pro Tier),

b) oder in steriler Reibschale zu homogenem Brei zerrieben, durch ein ausgeglühtes feinmaschiges Drahtgitter filtriert und dann Meerschweinchen subkutan oder intraperitoneal injiziert.

Erster Fall.

A. E., Frau, 39 Jahre alt, Näherin, wurde vom 3. August 1909 an ambulant behandelt.

Anamnese: Eltern gestorben, hatten nichts von Tuberkulose. Fünf Geschwister sind gesund. Eine Schwester starb an Skrofulose. Von früheren Krankheiten werden angegeben: Masern in den Kinderjahren, mehrmalige Halsdrüsenoperation, Erysipel mit 25 Jahren. Zwei Jahre später wurde die Patientin lungenkrank und war 14 Wochen lang in Davos. Von da an fühlt sie sich wohl. Das jetzige Leiden ist $^1/_2$ Jahr vor der



ersten Konsultation ziemlich stark aufgetreten in Form von einem Ausschlag. Zuerst wurde die rechte Wange befallen, dann die Nase und linke Wange und zuletzt die Ohren. Es besteht Juckreiz. In letzter Zeit klagt Patientin über trockenen Husten, sonst ist das Allgemeinbefinden gut.

Allgemeinstatus: Augen, Zunge, Rachen o. B. Hals tief eingezogene Narben ziehen sich von der Gegend des linken Ohres vor und hinter dem M. sternocleidomastoideus bis zur Mitte desselben, ca. 15 *cm* weit. Vom rechten Ohr eine ca. 20 *cm* lange Narbe in der Richtung des M. sternocleidomastoideus bis zur Klavikula; 4 *cm* rückwärts davon eine zweite Narbe gegen das Schulterblatt zu. Thorax: In der linken Supraklavikulargrube ein Drüsenpaket. Eine Narbe vom äußeren Ende der rechten Klavikula schräg über die Brust und eine von 3 *cm* Durchmesser auf dem oberen Teil des Sternums. Die rechte Supraklavikulargrube ist mehr eingesunken als die linke. Obere Partie des Thorax rechts flacher als links. Lungen: vorn: Grenze rechts 6. Interkostalraum, links unterer Rand der vierten Rippe. Schall rechts oben etwas kürzer als links und leicht tympanitisch. Atemgeräusch: links supra claviculam etwas abgeschwächt, vesikulär, rechts supra claviculam verschärftes, verlängertes Exspirium mit Giemen, links infra clav. rein vesikulär, rechts vesikulär mit vereinzeltem Giemen. Lungen hinten: Grenze 11. Proc. spin. verschieblich. Schall rechts Spur höher als links. Atemgeräusch rechts supra spin. sehr leise ohne Nebengeräusche, links vesikulär. Herz o. B. Das Abdomen und die Extremitäten zeigen keine Besonderheiten. Hautstatus am 3. August 1909.

Gesicht: Es finden sich in ziemlich symmetrischer Weise Herde auf der Nase, etwas links vom Nasenrücken von ca. 1 Frankstückgröße, in der Mitte der linken Wange von zirka 3 *cm* Durchmesser, in der Mitte der rechten Wange etwas größer als an der linken Wange, vor beiden Ohren und auf der linken Schläfe; letzterer Herd ist zirka erbsengroß. Es handelt sich bei den kleineren Herden um rundliche, flache gerötete Plaques, von derber Konsistenz, ziemlich scharfer Umgrenzung und unebener Oberfläche mit sehr festhaftenden zum Teil fettig sich anfühlenden, zum Teil mehr hornigen Schüppchen. Die größeren Herde sind durch Konfluenz von kleineren entstanden und zeigen zum Teil polyzyklische Begrenzung, so z. B. der Herd auf der linken Wange. Dieser setzt sich zusammen aus etwa linsengroßen oder auch etwas größeren erythematösen Scheiben, die besonders in den zentralen Partien zahlreiche, teils mehr kreidige, teils mehr schmutzig braune, sehr festhaftende Schüppchen tragen. Die Schüppchen sitzen z. T. mit kurzen Fortsätzen in den Follikeln, z. T. interfollikulär in grubigen Vertiefungen der Epidermis, die nach Entfernung der Schüppchen leicht bluten. In der peripheren Zone tritt die Hyperkeratose zurück, dagegen ist hier die Rötung viel deutlicher ausgesprochen. Die Begrenzung der einzelnen Plaques ist scharf, die Form rundlich oder mehr oval. Das Zentrum ist gegenüber der Peripherie etwas eingesunken, livid bräunlich, z. T. deutlich atrophisch. Die anderen Herde sind ganz ähnlich. An den Ohren sind



hauptsächlich die unteren Partien befallen und zeigen kleine bis erbsengroße Herde, die aus zentralen festhaftenden Schüppchen mit erythematösem Hof bestehen. Die Follikel der dazwischen liegenden Haut sind erweitert und mit dicken Hornpfröpfchen ausgefüllt, so daß ein siebartiges Aussehen zustande kommt und die Haut sich an diesen Partien eigentümlich rauh anfühlt. Außerdem liegen inmitten der schuppenden erythematösen Partien flach narbige Stellen. Auch der Herd auf der linken Seite des Nasenrückens zeigt in der Mitte feine Narben.

Nirgends finden sich auch nur Andeutungen von Lupusknötchen.

6./XII. 1909. Exzision des ganzen Herdes auf der linken Wange.

29./V. 1912. Nachtragstatus: An den Stellen der früheren Effloreszenzen sind folgende Veränderungen: Es finden sich rundliche, oder unregelmäßig begrenzte, flache, etwas unter dem Niveau der umgebenden Haut gelegene Narben. Sie zeigen eine weiße oder ganz hellrote Farbe und fühlen sich derb an. Die Umgebung der Narben ist deutlich bräunlich pigmentiert. An der linken Wange etwas oberhalb der Nasolabialfalte ist die lineare weißliche Exzisionsnarbe sichtbar. Lungenbefund: Im ganzen ähnlich wie früher, nämlich: Grenze vorn rechts unten an der 6. Rippe verschieblich, vorn links 4. Rippe. Schall vorn oben rechts supra clavic. etwas leiser als links auch infra clavic. etwas kürzer als links. Atemgeräusch: links versikulär leise, rechts wenig verschärft ohne Nebengeräusche. Lungen hinten: Grenze 11. proc. spinos. Schall beiderseits gleich. Atemgeräusch rechts oben sehr leise versikulär, links vesikulär, keine Nebengeräusche.

Histologischer Status. Epidermis: Es zeigt sich stellenweise eine starke Hyperkeratose ganz besonders ausgesprochen in den Follikelmündungen. Diese sind zum Teil stark erweitert und mit dicken Hornpfröpfen ausgefüllt; hie und da deutliche Parakeratose. Stratum granulosum 2—3 reihig. Stachelzellenschicht meistens von normaler Breite, zum Teil aber mit aufgequollenen Zellen, in denen die Kerne an die Wand gedrückt sind. In anderen Schnitten erscheint die Epidermis als Ganzes verdünnt bis auf 4—5 Zellagen. Sie ist gestreckt, die Papillen sind verstrichen und die Reteleisten fehlen. Die unteren Zellagen so die Basalzellen und zum Teil auch die Stachelzellen zeigen vielerorts reichlich Pigment. In wieder anderen Schnitten ist die Epidermis als vollkommen normal zu erkennen. Kutis und Subkutis: Die Grenze der Epidermis zur Kutis ist an manchen Stellen unscharf. Es ist zunächst unterhalb der Epidermis ein schmaler, heller deutlich ödematöser Streifen erkennbar, der aus homogenem Grundgewebe besteht. An einzelnen Stellen, besonders wo die Papillen verstrichen sind ist der ödematöse Streifen außerordentlich deutlich und drängt die elastischen Fasern von der Epidermis ab, während andererorts das Ödem weniger scharf begrenzt den ganzen Papillarkörper durchsetzt. Unterhalb dieses Streifens folgt eine Zone, welche (bei Weigertscher Färbung) sehr stark die Elastinfärbung angenommen hat und daher als breiter dunkler Streifen, der



etwa viermal so breit ist als die Epidermis imponiert. Im Bereich dieser Zone sind die elastischen Fasern sehr stark gefärbt und bilden an manchen Stellen klumpige oder netzartig durchflochtene, aus derben knorrigen Fasern bestehende Massen. An anderen Stellen fällt auf, daß die dicht aneinander gelagerten elastischen Fasern parallel zur Oberfläche verlaufen unter vielfachen Verschlingungen. An einzelnen Stellen sind im Papillarkörper ziemlich gut erhaltene, hie und da etwas auseinander gedrängte, feine elastische Fasern. In den mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnitten hat das elastische Fasernetz teilweise deutlich Eosin- oder Hämalaunfarbe angenommen. In den unteren Partien der Kutis um die Gefäße herum sind die elastischen Fasern normal.

Während in den oberen Schichten der Kutis spärliche, mehr diffuse Infiltrate vorhanden sind, so sind diese in den tieferen Lagen sehr zahlreich. Sie sind dicht, rundlich oder verzweigt und erstrecken sich längs den Gefäßen bis ins subkutane Gewebe hinein. Sie erscheinen als ziemlich kompakte mehr oder weniger gut begrenzte Haufen von Rundzellen und fixen Bindegewebszellen, oft den Schweißdrüsenknäueln und den Musculi arrectores anliegend. Die zentralen Zellen der Herde sind oft größer, mit größerem blasserem Kern. Auch vereinzelte Mastzellen finden sich in den Infiltraten. Nirgends aber Plasmazellen, Epitheloid- und Riesenzellen oder auch nur die geringste Andeutung von Tuberkelbildung. Hie und da liegen zentral die bizarren von Jadassohn beschriebenen Degenerationsformen. Die Infiltrate umscheiden die Gefäße mantelartig, die Lymphgefäße sind deutlich erweitert und fallen in den Infiltraten als helle lochartige Partien auf. Das Lymphgefäßendothel ist vielfach gewuchert. Auffallend ist, daß im Papillarkörper keine Infiltrate liegen.

In einem Schnitt wurde bei Muchscher Färbung ein schwach rot gefärbtes Stäbchen mit drei deutlich blaugefärbten Körnchen gefunden. Es kann sich dem morphologischen und tinktoriellen Verhalten nach nur um die Muchsche Form eines Tuberkelbazillus handeln (Vergl. p. 753).

Diagnose: Lupus erythematodes chronicus discoides, alte Drüsennarben am Halse, zum größten Teile ausgeheilte in Resten noch vorhandene Lungentuberkulose ersten Grades.

Tierversuch. 6./XII. 1909. Von dem exzidierten Herde wird ein Teil mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben und von dieser Emulsion wird eingespritzt:

1. 1 *ccm* einem Meerschweinchen intraperitoneal. Dieses wird am 8./III. 1910 getötet. Sektion: Vergrößerte Inguinal-, Axillar- und Retrosternaldrüsen (letztere bis kirschkerngroß) und zirka erbsengroße Mesenterialdrüsen. Die Drüsen sind zum Teil im Zentrum käsig erweicht. Mikroskopisch finden sich in den Ausstrichen zerdrückter Drüsen zahlreiche Tuberkelbazillen nach Ziehl.

2. Ein *ccm* einem Meerschweinchen unter die Bauchhaut. Dieses stirbt am 7./III. 1910. Sektion: Vergrößerte Inguinal-, Mesenterial- und Retrosternaldrüsen (letztere haselnußgroß), außerdem findet sich Peritonitis



tuberculosa. In den Drüsenausstrichen sind Tuberkelbazillen nach Ziehl nachweisbar.

8. Einem Meerschweinchen wird ein Stückchen krankes Gewebe in die Bauchhöhle versenkt. Getötet am 8./III. 1910. Sektion: negativ.

Epikrise. Bei einer 39jährigen Patientin, die an einer inveterierten, zum größten Teil ausgeheilten, jedenfalls nicht mehr progredienten (siehe Nachtragsstatus) Spitzentuberkulose ersten Grades und an klinisch und histologisch typischem Lupus erythematodes discoides leidet, ergibt die Impfung eines größeren Herdes der linken Wange auf Meerschweinchen nach drei Monaten ein positives Resultat.

Nachtrag: Während der Abfassung dieser Arbeit erfuhren wir zufällig, daß die Patientin im Laufe des Februar 1913 ziemlich akut unter hohem Fieber erkrankt war, nachdem sie sich schon längere Zeit vorher nicht recht wohl gefühlt, über Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit geklagt hatte. Die Krankheit führte innerhalb acht Tagen zum Exitus. Der behandelnde Kollege teilte uns mit, daß es sich um eine akute Miliartuberkulose gehandelt hat. Eine Sektion war leider nicht möglich.

Bei dieser Gelegenheit sei ein anderer Fall erwähnt, der mit dem eben angeführten eine gewisse Ähnlichkeit im Krankheitsverlauf hatte. Es handelte sich um einen Patienten mit ausgeheilter Coxitis-Tbk., der mit typischem chronischem L. e. des Gesichtes und der Hände, im Jahre 1911 auf der dermatologischen Abteilung war und nach ca. zwei Monaten an einer Meningitis tuberculosa starb. Die Sektion ergab: Meningitis tuberculosa und Miliartuberkulose von Lungen, Milz und Nieren.

2. Fall. P. L., 30 Jahre alt, Zugführer, trat am 18./IV. 1910 ins Spital ein.

Anamnese: Vater und Mutter gesund. Ein Bruder an Meningitis (tuberculosa?) gestorben. Patient ist verheiratet, Frau gesund, ein Kind gesund. Von früheren Krankheiten werden nur Masern angegeben. Das jetzige Leiden trat im Winter 1907/08 im Anschluß an starkes Frieren an beiden Ohren auf. Diese schwollen an. Nach einigen Wochen ging die Schwellung zurück, es traten aber „geschwürartige" Veränderungen an Nase, Wangen und Ohren auf.

Allgemeinstatus: Augen, Zunge, Rachen o. B. Am Halse beiderseits zirka bohnengroße, gut verschiebliche Drüsen. Thorax symmetrisch stark gewölbt. Lungen vorn: Grenze rechts 7. Rippe verschieblich, Schall beiderseits gleich sonor, leichter Schachtelton. Atemgeräusch rein vesikulär ohne Nebengeräusche. Lungen hinten: Grenze 12 proc. spinos. wenig verschieblich. Schall beiderseits gleich, sonor. Atemgeräusch vesikulär. Herz, Abdomen und Extremitäten o. B.

Hautstatus: Gesicht: Die Veränderungen betreffen in symmetrischer Weise Nase, Wangen und Ohren. Sie setzen sich zusammen aus unregelmäßigen linsen- bis 1 Frankstück großen Plaques, welche hinter den Ohren zu größeren Einheiten konfluieren. Die Effloreszenzen finden sich am Nasenrücken etwas unterhalb der Nasenwurzel, vier auf der rechten, zwei auf der linken Wange, je zwei vor den Ohren, einige hinter den Ohren, an den Ohrläppchen und am Rande des Helix. Die einzelne Effloreszenz stellte eine erhabene mäßig infiltrierte Scheibe dar mit scheinbar geschichteter Oberfläche, welche mit weißen, sehr fest haftenden Schüppchen bedeckt ist. Nach Entfernung der Schüppchen zeigen sich in der Haut Grübchen, auf deren Grund es an einzelnen Stellen blutet. Die größeren Plaques zeigen noch weitere Veränderungen. Sie sind von einem stark pigmentierten Saum umgeben, während das Zentrum hell atrophisch, zum Teil narbig verändert ist und von geschlängelten, besenreiserartigen Gefäßerweiterungen durchzogen wird. Durch die Kombination von hell atrophischer Haut, braunen pigmentierten Partien und kreidigen Schüppchen entsteht ein sehr buntes charakteristisches Bild. Die frischesten Effloreszenzen auf den Wangen zeigen noch nirgends narbige Veränderungen. Hier beherrschen die flach erhabenen leicht braunrot gefärbten Plaques mit erweiterten Follikeln und festhaftenden Schüppchen vollkommen das Bild. An den Ohrenrändern ist die Haut verdünnt, bräunlich, atrophisch, knitterig und wie verkürzt.

Stamm: Haut vollkommen frei von Veränderungen.

Extremitäten: Am rechten Oberarm sowie am rechten Ellbogen finden sich zwei fast vollkommen runde, zirka linsengroße, weiße, narbig atrophische Stellen. Sie sind im Zentrum deprimiert und haben einen bräunlich pigmentierten, von einzelnen erweiterten Gefäßen durchzogenen Saum. Am rechten Ellbogen außerdem ein kleines, bräunliches Börkchen, das in einem ziemlich tiefgehenden, scharf geschnittenen Ulkus sitzt. Nirgends Andeutung von Lupusknötchen. Kubitaldrüsen beiderseits deutlich fühlbar, etwa erbsengroß.

22./IV. 1910. Die Effloreszenz der rechten Wange und zwei Effloreszenzen hinter dem linken Ohr werden exzidiert. Ein Teil der exzidierten Stücke wurde, wie oben näher ausgeführt ist, zur Extraktbereitung verwendet.

27./IV. 1910. Injektion von 1 *ccm* Tuberkulin 1/1000 rechts in die Gesäßgegend.

28./IV. 1910. Deutliche Allgemeinreaktion, Temperatur 39·0°. Keine Lokalreaktion.

21./V. 1910. Die Plaques sind zum Teil mit Hinterlassung bräunlicher Pigmentierungen geschwunden, zum Teil sind sie flacher geworden, kaum mehr infiltriert. Exzisionswunde vollständig geheilt.

Histologischer Status: Epidermis: Es zeigt sich sehr starke Hyperkeratose. Gewaltige Hornzapfen füllen die Follikel aus und auch die anderen Epidermiseinsenkungen. Die zwischen den Hornzapfen gelegenen Papillen sind ganz schmal und sehen wie zusammengedrückt aus.



Es handelt sich überall um reine Hyperkeratose, Parakeratose ist nirgends vorhanden. Die Epidermis ist nur an ganz vereinzelten Stellen verbreitert, meistens dagegen verschmälert. Sie zeigt 1—2 Reihen Keratohyalinschicht, 2—3 Reihen Stachelzellen. Zum Teil ist die Epidermis gestreckt oder mehr unregelmäßig papillär. An einzelnen Stellen lassen sich in die Tiefe gewucherte Retezapfen sehen.

Kutis und Subkutis: An den Stellen, wo die Epidermis atrophisch ist, ist das Bindegewebe zellarm, die Bindegewebsbündel sind dicht verfilzt, zum Teil hyalin verändert, oder narbenähnlich. Stellenweise besonders unter den stark hyperkeratotischen Partien sind zahlreiche auffallend stark erweiterte Lymphspalten.

Pars papillaris: Die Papillen sind zum Teil verlängert, filiform. Die Gefäße sind darin stark erweitert. Hie und da ist sehr deutlich ausgesprochenes subepitheliales Ödem sichtbar. Die elastischen Fasern sind zum Teil klumpig zusammengeballt, schollig zerfallen. Stellenweise finden sich Infiltrate, welche bis dicht an die Epidermis heranreichen, oft deutlich perivaskulär. Einzelne umscheidete Gefäße zeigen Endothelwucherung. An einzelnen Stellen sind die Papillen gefüllt mit Infiltraten von Rundzellen und vereinzelten Plasmazellen, hauptsächlich unter den hyperkeratotischen Stellen.

Pars reticularis: Hier sind viele Infiltrationsherde mit auffallend scharfer Begrenzung, aber von verschiedener Gestalt und Form. Sie erstrecken sich bis in die Subkutis hinein. Am reichlichsten sind sie in der Nähe der Follikel. Sie bestehen nur aus kleinen Rundzellen und ganz spärlicher Grundsubstanz. Nirgends findet sich auch nur eine Andeutung von epitheloiden Zellen, Riesenzellen und Tuberkelbildung. Plasmazellen und polynukleäre Leukozyten sind hier nirgends sichtbar. Innerhalb der Infiltrate und darum herum fehlen die elastischen Fasern vollkommen. Die Infiltrate sind rundlich oder verzweigt, oft mantelartig, die Gefäße umscheidend. Die Bindegewebsbündel sind in der Nähe dieser Herde oft auffallend homogen. Die Infiltrate weisen bisweilen Lücken auf (Kanalisation). An den Lymphgefäß- und Venenendothelien sind hie und da Proliferationsvorgänge erkennbar. Die elastischen Fasern sind nur teilweise gefärbt, schollig und klumpig.

Diagnose: Lupus erythematodes chronicus discoides, papulonekrotisches Tuberkulid.

Tierversuch. Zum Tierversuch werden Randpartien des Herdes genommen. Es erhalten am 22./IV. 1910.

1. Ein Meerschweinchen ein Gewebstückchen intraperitoneal. Stirbt am 25./IV. 1910 an interkurrenter Infektion.

2. Ein Meerschweinchen ein Gewebstückchen intraperitoneal. Stirbt am 19./X. 1910. Sektion: Stark vergrößerte, z. T. verkäste Retroperitoneal- und Sternaldrüsen. Miliartuberkulose von Milz und Leber. Im Schnitt dieser Organe sind zahlreiche Tuberkelbazillen nachweisbar. Es gelingt auch, aus diesen



Organen auf Glyzerinkartoffel Reinkulturen von Tuberkelbazillen zu züchten.

3. und 4. Zwei mit verriebenem Erythematodesgewebe geimpfte Meerschweinchen gehen rasch an interkurrenter Infektion zu grunde. Sektion o. B.

5. Ein Meerschweinchen wird mit einer aus zerriebenem Gewebe und physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Emulsion intraperitoneal geimpft. Es stirbt am 12./XI. 1910. Sektion: Ausgedehnte käsige Lungentuberkulose. Die Milz und Leber sind von Knötchen durchsetzt. Zahlreiche tuberkulös entartete Drüsen. In den Ausstrichen der Organe finden sich reichlich Tuberkelbazillen.

Mit Leberbrei von Nr. 2 werden weiter geimpft am 19./X. 1910.

a) Ein Meerschweinchen subkutan. Stirbt am 12./XII. 1910. Sektion: Meerschweinchen stark abgemagert, starke Tuberkulose von Milz, Leber und Lungen; massenhaft miliare Tuberkel. Tuberkelbazillen im Organausstrich nachweisbar.

b) Ein Meerschweinchen intraperitoneal. Dieses wird am 14./XII. 1910 getötet. Sektion: Massenhaft vergrößerte z. T. verkäste Drüsen. Tuberkulose der Milz und Leber. Tuberkelbazillen im Ausstrich nach Ziehl nachweisbar.

Von der zweiten Versuchsserie werden mit unter Zusatz von ganz wenig physiologischer Kochsalzlösung verriebener Milz von Nr. *b*) geimpft am 14./XII. 1910.

I. Ein Meerschweinchen subkutan. Dieses stirbt am 17./XII. 1910 an einer interkurrenten Krankheit. Sektion: In bezug auf Tuberkulose o. B.

II. Ein Meerschweinchen subkutan. Stirbt am 7./II. 1911. Sektion: Tier abgemagert. Inguinaldrüsen erbsengroß mit dickem eiterigem Inhalt, darin Tuberkelbazillen nachweisbar. Milz von kleinen Knötchen durchsetzt. Lunge und Leber o. B.

III. Ein Meerschweinchen intraperitoneal. Stirbt am 21./XII. 1910. Sektion: Ausgedehnte Peritonitis tuberculosa.

Epikrise. Bei einem 30jährigen Patienten mit typischem (histologisch und klinisch) Lupus erythematodes chronicus discoides ergibt die Impfung von Erythematodesgewebe der rechten Wange auf Meerschweinchen nach zirka sechs Monaten eine sichere Tuberkulose.

III. Fall: B. W., 22 Jahre. Bäuerin. Kam am 27./III. 1912 in poliklinische Behandlung.

Anamnese: Vater an Karzinom gestorben; er soll in der Jugend Drüsen gehabt haben. Mutter leidet an Cholelithiasis. Vier Geschwister gesund. Eine Schwester mit 16 Jahren an Lungentuberkulose gestorben. Patientin ist ledig. Von früheren Krankheiten werden angegeben Masern,



Blutarmut, geschwollene Drüsen am Halse und in der Achselhöhle. Vor 4 Jahren wurden die Drüsen am Halse operiert. Über Dauer, Beginn und erste Lokalisation des jetzigen Leidens können keine bestimmte Angaben gemacht werden. Die Affektion dauert aber mindestens schon 3 Jahre. Seit einem Jahre ist auf der rechten Seite des Halses wieder eine vergrößerte Drüse. Die Affektion verbreitet sich ganz langsam und verursacht hin und wieder Juckreiz. Patientin fühlt sich sonst vollkommen wohl, kein Husten, keine Gewichtsabnahme.

Allgemeinstatus: Augen, Zunge, Rachen o. B. Am Halse sind deutlich vergrößerte Drüsen unter dem rechten Unterkieferwinkel fühlbar; eine nußgroße hinter dem unteren Ansatz des Sternokleidomastoideus. Links sind die Drüsen weniger deutlich. Thorax symmetrisch. In den beiden Achselhöhlen Operationsnarben von Drüsenexstirpationen. Lungen vorn, Grenze rechts oberer Rand 6. Rippe verschieblich. Schall beiderseits gleich. Atemgeräusch vesikulär. Lungen hinten Grenze 10 proc. spinos. Schall beiderseits gleich. Atemgeräusch vesikulär ohne Nebengeräusche. Herz, Abdomen und Extremitäten zeigen keine Besonderheiten.

Hautstatus: Die Herde sitzen auffallend symmetrisch verteilt auf dem Nasenrücken, auf beiden Wangen und Ohren.

Etwas unterhalb der Mitte des Nasenrückens befindet sich ein ca. linsengroßer Herd; es handelt sich um eine ziemlich stark gerötete, etwas erhabene, schwach infiltrierte Scheibe von scharfer Begrenzung. Die Follikelmündungen sind erweitert und mit festhaftenden weißen Schüppchen versehen. Wenig vor der Mitte der rechten Wange finden sich drei dicht nebeneinander stehende, gleich aussehende Effloreszenzen. Jede stellt eine über linsengroße, flach erhabene Scheibe dar; diese fühlt sich beim Darüberstreichen deutlich derber an, als die normale Umgebung. Die zentrale Partie der Herde ist mit kreidigen, weißlichen bis graubraunen Schüppchen bedeckt. Diese haften ziemlich fest an der Haut und nach ihrer Entfernung bleibt eine lebhaft gerötete grubige Vertiefung zurück. Um die zentrale schuppende Partie herum erstreckt sich ein infiltrierter 2—4 *mm* breiter Saum, der allmählich in die normale Umgebung übergeht. In dieser peripheren Zone ist die Schuppung kaum vorhanden; nur in einzelnen Follikeln finden sich Hornzäpfchen. Die peripheren Zonen der drei Effloreszenzen schneiden sich. Etwas oberhalb der entsprechenden Stelle der rechten Wange findet sich auf der linken Wange ein Herd. Auch hier sind deutlich zwei Zonen zu unterscheiden. In der ca. erbsengroßen, zentralen Zone ist die Haut zum Teil bläulich rot verfärbt, etwas eingesunken, zum größten Teil aber mit glänzenden, grauweißen oder mehr bräunlichen Schüppchen bedeckt. Diese sind von sehr verschiedener Größe und Form und haften fest auf der Unterlage, so daß die Entfernung schmerzhaft ist. Die Schüppchen sitzen zum Teil in erweiterten Follikeln, zum Teil in dazwischen liegenden Vertiefungen der Haut. Peripheriewärts verlieren sie sich und machen einer infiltrierten erythematösen Zone Platz. Der ganze Herd ist deutlich scheibenförmig, über die Um-



gebung erhaben, und zwar die Peripherie mehr als das Zentrum. An den Ohren ist beiderseits die Haut des Helix starr, nicht verschieblich, z. T. gerötet, z. T. narbig atrophisch. Es finden sich daselbst zerstreut einzelne Herde von Linsengröße, welche über das Niveau der umgebenden Haut schwach erhaben sind und im Zentrum glänzende, weißliche bis graubraune, festhaftende Schüppchen tragen. Einzelne Partien sehen wie gestichelt aus, infolge regelmäßig verteilter follikulärer Hornzäpfchen, bei anderen sind die schuppenden Hornplättchen mehr diffus angeordnet und fallen auf durch kreidige Färbung und Festhaften auf der Unterlage. An einigen Herden ist eine schmale nicht schuppende, erythematöse Randpartie sichtbar, welche gleichfalls infiltriert ist. Im ganzen ist aber die Infiltration schwächer als an den Wangen. Der Rand des Helix ist durch die Veränderungen unregelmäßig umgestaltet und zeigt mehrere kleine narbige Einziehungen. Helix und Ohrläppchen sind dadurch auf beiden Seiten zusammengeschrumpft. Die zwischen den frischen Herden liegenden Narben sind blaß und zeigen häufig Telangiektasien in der Peripherie, andere sind bräunlich pigmentiert. Die narbigen, älteren Stellen finden sich besonders in der Mitte des Helixrandes und am Ohrläppchen. Nirgends ist Andeutung von Lupusknötchen vorhanden.[1])

27./III. 1912. Exzision der Herde auf beiden Wangen.

Histologischer Status: Epidermis: Die Hyperkeratose ist im ganzen nicht stark ausgeprägt, deutlich aber in den Follikeln in Form von dicken Hornzapfen. An einzelnen Stellen ist Parakeratose sichtbar. Vielerorts ist die Epidermis verdünnt. Das Stratum granulosum ist ein- bis zweireihig, das Stratum spinosum einreihig, an anderen Stellen ein- bis dreireihig, das Stratum Malpighi einreihig mit stark plattgedrückten Zellen.

Kutis: Der Papillarkörper ist verstrichen. Ein subepithelialer Streifen ist deutlich ödematös. Darauf folgt eine Schicht, die stark dunkel, orzeinbraun gefärbt ist. Sie besteht aus parallel zur Epidermis gewellten, dicht verknäuelten, dicken bizarren Klumpen und Strängen von elastischen Fasern. Diese sind hauptsächlich in den Zentralpartien der Effloreszenz stark klumpig degeneriert. Auch das Gewebe zwischen diesen elastischen Fasermassen ist stark braun gefärbt. Über diesen Stellen ist die Epidermis kaum halb so breit wie an den normalen Randpartien. Spärliche Infiltrate sind vorhanden, die bis an die Papillen, stellenweise bis an die Epidermis reichen. Pars reticularis: Hier sind die Infiltrate sehr reichlich vorhanden, z. T. diffus, zum größten Teil herdförmig angeordnet. Solche Infiltrationsherde ziehen sich den Gefäßen entlang bis tief ins subkutane Fettgewebe. Es ist auffallend, daß sogar die Bindegewebssepten des Fettgewebes stark verbreitert und dicht von dunkel gefärbten distinkten Rundzellen und Bindegewebszellen durchsetzt sind. Letztere haben z. T.

[1]) Es ist noch zu bemerken, daß die Patientin auf eine späterhin vorgenommene Einreibung der Herde und ihrer Umgebung mit einer 50%igen Tuberkulinlanolinsalbe eine deutliche, im Bereiche der Herde stärker ausgesprochene Entzündung zeigte (positive Morokontrastreaktion.)

hellere, bläschenförmige Kerne; doch finden sich nirgends epitheloide Zellen oder Riesenzellen. In einzelnen Präparaten sind die Infiltrate sehr reichlich. Kompakte Züge finden sich hauptsächlich um die Lymphspalten und Blutgefäße herum und da diese Gefäße oft stark erweitert sind, sehen die Infiltrate an einzelnen Stellen wie kanalisiert aus. Das Grundgewebe der Pars reticularis ist deutlich ödematös geschwollen. Die Bindegewebszellen sind vielerorts vermehrt, z. T. fragmentiert oder von bizarrer, hantelförmiger, unregelmäßiger und verzweigter Gestalt. Auch um die Schweißdrüsenknäuel und Haarbälge herum sind kompakte Infiltrate. Nirgends findet sich eine Andeutung von tuberkulöser Struktur.

Diagnose: Lupus erythematodes chronicus discoides beider Wangen, Nase und Ohren, Lymphadenitis cervicalis chronica (vermutlich tuberkulöser Natur).

Tierversuch

I. Serie.

Von den exzidierten Herden beider Wangen werden Stücke zum Tierversuch verwendet. Es werden am 27./III. 1912 infiziert:

1. Ein Meerschweinchen mit ganzen, nicht zerriebenen Stückchen, welche ihm unter die Bauchhaut eingenäht werden. Das Meerschweinchen wird am 9./VIII. 1912 getötet. Sektion: Milz kaum vergrößert. Leber, Lungen, Nieren o. B. Einige kleine Inguinal-, Axillar-, und Retroperitonealdrüsen. Mesenterial- und Bronchialdrüsen bis Hanfkorngroß. Das Meerschweinchen war nicht besonders abgemagert. Die Bronchial- und Mesenterialdrüsen werden z. T. zerrieben mit Antiformin, behandelt, Ausstichpräparate verfertigt und nach Ziehl und Much gefärbt. Keine Tuberkelbazillen nachweisbar.

2. Ein Meerschweinchen auf gleiche Weise wie 1. Es wird am 15./VIII. 1912 getötet. Sektion o. B. wird nicht weiter verfolgt.

3. Ein Meerschweinchen mit in die Bauchhöhle versenkten Stückchen. Es wird am 29./V. 1912 getötet. Sektion: Meerschweinchen stark abgemagert, deutlich vergrößerte, nicht verkäste Inguinal- und Axillardrüsen, Milz nicht vergrößert. Niere, Leber, Lunge o. B. Omentum vielfach verlötet, das Mesenterium zeigt zahlreiche Verwachsungen. Mesenterialdrüsen bis linsengroß, eine davon verkäst; Bronchialdrüsen vergrößert. Mikroskopisch nach derselben Untersuchung wie bei Meerschweinchen 1 keine Tuberkelbazillen nachweisbar.

II. Serie.

Von Meerschweinchen Nr. 3 der I. Serie werden 6 Tiere geimpft am 30./V. 1912. Fünf (*a—e*) erlagen einer akuten interkurrenten Infektion. Das sechste:

f) Meerschweinchen mit verriebener Milz intraperitoneal geimpft. Es stirbt am 10./VI. 1912. Sektion o. B. außer zahlreichen, vergrößerten Bauchdrüsen. Mikroskopisch nach der bei 1 angeführten Methode keine Tuberkelbazillen nachweisbar.



Von Meerschweinchen Serie I Nr. 1 werden die vergrößerten Bronchial- und Mesenterialdrüsen zerrieben und damit am 10./VIII. 1912 geimpft:

g) Ein Meerschweinchen subkutan und intraperitoneal. Lebt noch. Es ist nicht abgemagert. Es sind schwach vergrößerte Inguinaldrüsen fühlbar.

h) Ein Meerschweinchen intraperitoneal. Es stirbt am 6./IX. 1912. Sektion: Meerschweinchen abgemagert. Lunge, Leber, Nieren o. B. Vergrößerte Mesenterialdrüsen. Mikroskopisch nach der oben erwähnten Untersuchung (Antiformin) keine Tuberkelbazillen nachweisbar.

i) Ein Meerschweinchen intraperitoneal. Lebt noch, nicht abgemagert. Inguinaldrüsen nur wenig vergrößert.

III. Serie.

Von den Tieren *f*) und *h*) der zweiten Serie werden Bauchdrüsen steril mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben und injiziert. Am 10./VI. 1912.

I. Ein Meerschweinchen intraperitoneal. Es wird getötet am 13./IX. 1912. Sektion: Meerschweinchen stark abgemagert. Kleine Inguinaldrüsen. Axillardrüsen zirka erbsengroß, nicht verkäst. Milz außerordentlich vergrößert (3/6/0·8 *cm*), mit deutlichen Knötchen; ebenso Leber mit zahlreichen Knötchen. Bauch- und Retroperitonealdrüsen stark vergrößert, z. T. verkäst, ebenso Bronchialdrüsen. Im Hoden ist ein kleines weißes Knötchen sichtbar. Mikroskopisch im Ausstrich der Milz zahlreiche **Tuberkelbazillen** nach Ziehl **sichtbar**.

II. Ein Meerschweinchen intraperitoneal. Es lebt noch. Einige kleine Inguinaldrüsen fühlbar.

Epikrise. Bei einer Patientin, welche an einem typischen Lupus erythematodes chronicus discoides leidet, ergibt die Verimpfung von Effloreszenzen auf Meerschweinchen in der dritten Inokulationsserie ein positives Resultat.

IV. Fall. F. M., 30 Jahre alt, in der Haushaltung tätig, trat am 1./II. 1912 ins Spital ein.

Anamnese: Vater an unbekannter Ursache gestorben, Mutter leidet an einer Knochenaffektion des rechten Beines (tuberkulöser Natur?). Ein Bruder an Diphtherie gestorben. Eine Schwester lebt, ist aber blutarm. Patientin ist ledig. Von früheren Krankheiten werden angegeben: Halskatarrh vor 22 Jahren, vor fünf Jahren Schwellung im Gesicht. Zuweilen Husten, besonders am Morgen. Das jetzige Leiden begann im Sommer 1911. Es traten an beiden Wangen hochrote, heiße, juckende Flecken auf, die ziemlich lebhaft schuppten. Die Affektion breitete sich rasch auf Ohren, Stirn und Kinn aus. Die Patientin fühlte sich trotzdem wohl, nur litt sie an Haarausfall.



Allgemeinstatus: Grazil gebaute, schlecht ernährte Patientin. Augen o. B. Die Zunge hat das Aussehen der lingua scrotalis. Rachen o. B. Am Hals sind am Trapeziusrande derbe, nicht druckempfiudliche Drüsenstränge fühlbar. Auch in beiden Supraklavikulargruben finden sich kleine Drüsen. Lungen vorn: Grenze oberer Rand 7. Rippe mäßig verschieblich. Schall rechts weniger sonor als links, Atemgeräusch vesikulär, rechts infraklavik. einzelne Rasselgeräusche. Lungen hinten: Grenze am 11. proc. spinos. verschieblich. Schall links oben etwas höher als rechts. Atemgeräusch vesikulär, rechts hinten einzeln leises Giemen. Herz außer einem leichten systolischen Geräusch an der Spitze o. B. Ebenso Abdomen und untere Extremitäten. Urin: 4·5 pro Mille Eiweiß, keine Zylinder, ohne Zucker, ohne Diazoreaktion, ohne Indikan. Blutdruck 114 (Riva-Rocci) Blutbefund 4·2 Millionen rote Blutkörperchen, 4000 weiße, Hämoglobin 71% Sahli, Blutbild o. B. Wassermannsche Reaktion negativ.

Hautstatus. Gesicht: Die Haut ist beinahe im ganzen Gesicht pathologisch verändert; unverändert ist die Gegend um den Mund, der größte Teil der Nase und ihre Umgebung, die Stirnhaargrenze und die Schläfen. Die Veränderungen sind ausgesprochen symmetrisch angeordnet und betreffen die Stirn zum größten Teil mit Einschluß der Augenbrauen, die Lider, die Wangen bis beinahe zur Nasolabialfalte, das Kinn und die Ohren.

Stirn: Die ganze mittlere Partie der Stirn ist bis über die Mitte der Augenbrauen hinaus nach oben bis 1 Finger unterhalb der Haargrenze verändert. Die Veränderungen sind nicht überall gleichmäßig. Sie bestehen am Rande aus flach erhabenen, wenig infiltrierten, hellen oder auch bräunlichen Scheiben, welche gewissermaßen die ganze veränderte Partie einsäumen. Diese Scheiben sind im allgemeinen rundlich oder unregelmäßig, nicht sehr scharf abgegrenzt und zeigen auf der Oberfläche kleine festhaftende Schüppchen. Auf Druck verschwindet die Rötung vollständig. Es treten dann die braunen und weißlichen Schüppchen viel deutlicher hervor. Solche flach erhabene, erythematöse Scheiben finden sich auch noch in den mehr zentralen Partien der veränderten Stirn, während diese sonst im ganzen blaßbräunliche Farbe hat und außer einem etwas vermehrten Glanz und stärkerer Schuppung wenig Unterschiede gegen die normale Haut aufweist. Beiderseits an den Augenbrauen sowie an der Nasenwurzel schließt diese Partie ab mit einem ziemlich scharfen, deutlich geröteten und mit zahlreichen weißen Schüppchen bedeckten Saum. An der Schläfe geht diese veränderte Partie kontinuierlich mit einer ca. 3 *cm* breiten Brücke in die veränderte Wangenhaut über.

Wangen: Beiderseits ist die Haut fast in toto in symmetrischer Weise verändert. Die Veränderungen sind im wesentlichen dieselben wie an der Stirn, nur stärker ausgesprochen. Auch hier herrschen Rötung und Schuppung vor. Die Rötung ist bedeutend intensiver als an der Stirn, am deutlichsten an den Randpartien, von lebhaft rosaroter oder bräunlich-



roter Farbe, schwächer im Zentrum. Während die Haut in den zentralen Partien kaum eine Konsistenzvermehrung, aber jedenfalls keine Anschwellung zeigt, so sind die peripheren Teile über das Niveau der Umgebung plaqueartig erhaben und zeigen deutliche Infiltration.

Die Randpartien schließen gegen die gesunde Haut der Schläfen und der Kiefer-Halspartie in Bogenlinien scharf abfallend ab. Die veränderten Hautpartien zeigen eine unregelmäßige Oberfläche. Diese Unregelmäßigkeit rührt her von zahlreichen, zum Teil sich losblätternden Schüppchen. In den zentralen Partien handelt es sich mehr um eine diffuse blätterartige Schuppung. Die Schüppchen haften meist fest auf der Unterfläche und sind nur an den Rändern losgefranst, weißlich oder grauweiß. Sie geben hier an manchen Stellen der Haut, besonders unter Glasdruck, ein blätterteigartiges Aussehen. An den Rändern sind die Schüppchen kleiner und gehen vielfach über in kleinste, in den normalen Hautvertiefungen steckende Hornpfröpfchen, so daß die Oberfläche ein gleichsam gesticheltes Aussehen erhält. Atrophie oder Narbenbildung ist hier nirgends deutlich zu sehen, dagegen finden sich besonders in den Randpartien einzelne geschlängelte und erweiterte Gefäße. An der linken Wange hat sich die oberste Hornschicht viel weniger in Schüppchen losgelöst als rechts, so daß hier die ganze stark gerötete Partie besonders im Zentrum auf der Oberfläche glatt und glänzend wie lackiert aussieht. Außerhalb der eigentlichen, eben beschriebenen Veränderungen der Wangen, finden sich als Inseln in der normalen Umgebung deutlich hervorstechende gut umschriebene, bis erbsengroße Einzelherde von rundlicher oder ovaler Form und scharfer Begrenzung. Sie stellen ebenfalls leicht erhabene, erythematöse, wenig schuppende, im Zentrum bereits sich etwas involvierende Scheiben dar.

Das Kinn ist ebenfalls lebhaft gerötet und sticht von der blassen Umgebung stark ab. Auf der geröteten Fläche finden sich kreideweiße, festhaftende Schüppchen, welche eine rauhe Oberfläche bedingen. Unter den Schüppchen finden sich in den Vertiefungen der Haut steckende komedonenartige Hornzäpfchen, so daß die Oberfläche ein gesticheltes Aussehen erhält. In gleicher Weise ist das Philtrum verändert, in einem durchschnittlich 1—$1^1/_2$ *cm* breiten Streifen, der sich vom linken zum rechten Mundwinkel zieht. Die Veränderung greift auch auf die Oberlippe über. Isolierte Effloreszenzen derselben Beschaffenheit finden sich auch auf den Augenlidern und etwas unterhalb der inneren Augenwinkel. Unterhalb des Kinns gegen den Hals zu sind eine ganze Reihe isolierter Herde; sie stellen wie die übrigen rundliche oder ovale, leicht gerötete Scheiben dar, die z. T. im Zentrum ein kleines, festhaftendes Schüppchen tragen.

Stark verändert sind beiderseits auch die Ohren. Sie sind beinahe in toto gerötet. An den Rändern oben und unten mehr hellrot, in der Mitte mehr livid. In den mittleren Partien des äußeren Randes ist die Haut gespannt, verdünnt und glänzend, z. T. atrophisch, z. T. schuppend mit vereinzelten, teleangiektatischen Gefäßen. Nach unten gegen das Ohr-

läppchen zu wie nach oben nehmen Rötung und Schuppung ab. Die Oberfläche ist hier infolge der vielen festhaftenden Schüppchen wie gesprenkelt. Außerordentlich deutlich ist die follikuläre Hyperkeratose besonders in den oberen Partien. Die Veränderungen setzen sich in absolut symmetrischer Weise auf der Hinterseite der Ohren fort. Auch hier bestehen sie in Hyperkeratose, Erythem und leichter Schwellung. Die Abgrenzung gegen die normalen Partien ist überall deutlich.

Relativ wenig verändert ist die Nase. Nur die Haut der Nasenspitze ist gerötet und sehr deutlich hyperkeratotisch, hauptsächlich an den Follikeln.

Hals und Stamm sind frei von Veränderungen.

Obere Extremitäten: Auf dem rechten Oberarm etwa in der Mitte im äußeren Sulcus bicipitalis ist eine Plaque von 4 *cm* Länge und 2 *cm* Breite, mit wenig scharfer Begrenzung. Die Haut ist hier über das Niveau der normalen Umgebung flach erhaben und läßt zwei Zonen unterscheiden, eine periphere, etwas stärker erhabene, und eine zentrale, tiefer gelegene, hell bräunlich rote. Die Oberfläche der ganzen Scheibe zeigt ganz unregelmäßig verteilte, ungleich große, meist festhaftende kreideweiße und bräunliche Schüppchen. Überhaupt ist die ganze Oberfläche, und zwar in ungleichem Maße, hyperkeratotisch und fühlt sich rauh an. In der Umgebung dieses Herdes finden sich mehrere stecknadelkopf- bis linsengroße Effloreszenzen, welche sämtlich im Prinzip denselben Bau aufweisen. Ein ähnliches Bild findet sich auf dem Dorsum des Vorderarmes, etwa 1 *cm* unterhalb des Olekranon. Auch hier eine große Anzahl bis linsengroßer Scheiben von gleichem Bau wie die am Oberarm. An einigen Stellen konfluieren die benachbarten Effloreszenzen zu größeren, unregelmäßigen, polyzyklischen Herden. Ähnliche Effloreszenzen finden sich noch auf beiden Handrücken, besonders über dem Ulnarteil des linken Handrückens und auf der Dorsalseite des vierten und fünften Fingers links. Sie sind am reichlichsten über den Fingergelenken und zeichnen sich von den an den Armen beschriebenen Effloreszenzen durch ihre zyanotische Färbung aus. Die Endphalangen der Finger zeigen mehrfach, so Mittel- und Zeigefinger rechts, vierter und fünfter Finger links unregelmäßige, derbe Anschwellungen von dunkelzyanotischer Farbe. Am linken Vorderarm finden sich fast symmetrisch zum rechten verteilt eine ganze Anzahl von unregelmäßig angeordneten Effloreszenzen von genau demselben Bau wie rechts.

Untere Extremitäten: An den Knien leichte Ichthyosis, am linken Knie ein Naevus telangiectaticus.

Nirgends sind in den Veränderungen Lupusknötchen wahrnehmbar.

Gelenkveränderungen: An der rechten Hand sind die Metakarpophalangealgelenke 2 und 3 verdickt, nicht gerötet, derb sich anfühlend. Die Bewegungen sind frei und schmerzlos. Die verdickten Gelenke sind bei stärkerem Druck und hie und da auch spontan schmerzhaft. Die Handgelenke sind nur wenig verdickt.



6./II. 1912. Exzision des ca. dreimarkstückgroßen L. e.-Herdes am rechten Oberschenkel.

9./II. 1912. Das Gesicht ist stark gedunsen (besonders in der Gegend der Augenlider) und zeigt zyanotische Färbung.

10./II. 1912. Intradermoreaktion mit 1°/₀₀ Alttuberkulin.

12./II. 1912. Intradermoreaktion stark positiv: Rötung und Infiltration von $1^1/_2$ *cm* Durchmesser.

13./II. 1912. Auf dem linken Handrücken, den Streckseiten der Finger in der Handfläche und auf den Beugeseiten der Endphalangen ist eine Aussaat von kleinen roten Scheibchen aufgeschossen. Die größeren tragen im Zentrum oder auf der ganzen Oberfläche festhaftende Schüppchen — Urin 2·1°/₀₀ Eiweiß. Mikroskopisch zahlreiche Plattenepithelien, einige Leukozyten, keine Zylinder.

15./II. 1912. Patientin klagt über Husten und hat etwas Auswurf.

Lungenbefund: Grenze vorn oberer Rand 7. Rippe, hinten 11. processus spinos. Schall links hinten oben höher als rechts. Atemgeräusch vorn rechts und hinten links verschärft vesikulär, vereinzelte Rasselgeräusche.

Abends fühlt sich die Patientin elend, bricht mehrmals. Temperatur 38·4°. Das Exanthem im Gesicht ist äußerst deutlich, erysipelartig. Die Intradermoreaktionsstelle ist eine stark gerötete große Papel.

16./II. 1912. Temperatur normal, Gesicht weniger gerötet, abgeschwollen.

23./II. 1612. Der linke Handrücken ist besonders in der Gegend der Metakarpophalangealgelenke kissenartig geschwollen, Temperatur 39·7°. Urin 3°/₀ Eiweiß.

Lungen: Schall rechts leiser als links. Über der rechten Spitze vereinzelte knackende Geräusche. — An der linken Hand finden sich eine Anzahl neuer Effloreszenzen: die alten sind stark gerötet.

28./II. 1912. Injektion von 0·1 *mg* Alttuberkulin.

29./II. 1912. Keinerlei allgemeine oder lokale Reaktion.

1./III. 1912. Der Handrücken ist abgeschwollen. Die Effloreszenzen sind im allgemeinen bedeutend blasser, z. T. stark schuppend. Die Intradermoreaktionsstelle ist immer noch deutlich, als flaches braunes, derbes Knötchen sichtbar. Injektion von 0·5 *mg* Alttuberkulin.

2./III. 1912. Keine Herd- oder Allgemeinreaktion.

4./III. 1912. Injektion von 1·0 *mg* Alltuberkulin.

5./III. 1912. Die Temperatur steigt an.

6./III. 1912. Algemeinreaktion deutlich, Patientin klagt über Hitze und Kopfweh. Temperatur 38·5°. Puls 110. Albumen 4·2°/₀₀ (am 5./II. nur 2°/₀₀) an der Einstichstelle ist eine stark gerötete 5 *cm* im Durchmesser betragende infiltrierte Scheibe.

Lokalreaktion an den Herden deutlich: Die Effloreszenzen im Gesicht und an den Händen sind lebhaft gerötet.

7./III. 1912. Allgemein- und Lokalreaktion abgeklungen.

10./III. 1912. 0·5 *mg* Alttuberkulin wird reaktionslos vertragen.



15./III. 1912. 0·5 *mg* Alttuberkulin ohne Wirkung.

22./III. 1912. 0·6 *mg* Alttuberkulin werden injiziert.

23./III. 1912. Deutliche Allgemeinreaktion: Temperatursteigerung auf 37·9°, Puls 105.

25./III. 1912. Die Herde im Gesicht und an den Armen sind stark gerötet und scharf gegen die gesunde Haut abgegrenzt. Im Bereich der oberen Augenlider sind eine Anzahl kleiner neuer Herde aufgetreten. Ebenso sind in der Exzisionsnarbe am rechten Oberarm rezidivierende Herde aufgetreten von folgendem Aussehen: Es handelt sich um hochrote, ziemlich scharf begrenzte runde Scheiben, mit mäßiger Infiltration, von kleineren und größeren Schuppenlamellchen bedeckt, Albumen 4‰.

28./III. 1912. Die Rötung der Effloreszenzen ist zurückgegangen.

30./III. 1912. Austrittstatus: Im Gesicht haben die Veränderungen an Intensität und Ausdehnung gegenüber dem Eintrittsstatus zugenommen. Außer einem Streifen an der Haargrenze und einem unterhalb der Nasolabialfalte ist die Haut des Gesichts in toto gerötet, z. T. hellrot, meist aber von livider oder dunkelroter Farbe. Fast durchweg besteht nur einfache Rötung, während die Konsistenzvermehrung nur gering ist oder ganz fehlt. Nur an den Augenbrauen, dem Philtrum und den Schläfen sind die Herde leicht erhaben. Sie stellen mäßig infiltrierte Plaques dar, die an der Oberfläche von weißen festhaftenden Schüppchen bedeckt sind. Im ganzen sieht das Gesicht gedunsen aus. An den Armen haben sich besonders um die Exzisionsnarbe herum eine Anzahl von intensiv geröteten z. T. schon konfluierenden Rezidivherden gebildet. Die Herde an den Vorderarmen sowie an den Händen sind noch stark gerötet, aber kaum mehr schuppend.

Allgemeinbefinden gut. Albumen 1‰. — Spitalaustritt und poliklinische Weiterbehandlung.

17./IV. 1912. Haut bedeutend blasser. Albumen $2^1/_2$‰. Injektion von 1 *mg* Alttuberkulin.

18./IV. 1912 (nicht eigene Beobachtung, sondern Angabe der Patientin). Patientin fühlt sich unwohl, das Gesicht ist stark rot und gedunsen, die Herde an den Händen sind deutlich gerötet. Temperatur 38·5.

Histologischer Status.

Epidermis: Die Hornschicht ist in einigen Präparaten nur stellenweise hauptsächlich in den zentralen Partien verdickt, in anderen Schnitten aber sehr stark verbreitert und breiter als die ganze übrige Epidermis, und zwar in den tieferen Schichten kompakt, in den oberen lamellös aufgelockert. Dies ist am deutlichsten der Fall, wo die in der Kutis liegenden Infiltrate am massigsten sind. Stellenweise sind die Follikel durch hyperkeratotische Massen stark ausgeweitet. Vielerorts findet sich auch deutliche Parakeratose. Die Zellen der Epidermis sind an den Rändern der Effloreszenzen normal, im Zentrum sind die Schichten stark reduziert. Die Keratohyalinschicht ist dünn, die Stachelzellenschicht auf zwei Lagen reduziert. Es findet sich an manchen Stellen inter- und



intrazelluläres Ödem. Die Zellen des Stratum spinosum sind stellenweise gequollen, die Kerne sind an die Wand gedrückt. Das Ödem ist an einigen Stellen so stark, daß ein verwaschenes Bild entsteht mit viel schwächer gefärbten Kernen.

Über den Kutisinfiltraten finden sich in der Epidermis oft auch unregelmäßig pyknotische Kerne. Die Grenze gegen die Kutis ist geradlinig, im Zentrum der Effloreszenz sogar konvex gegen die Kutis zu eingesenkt. An anderen Stellen ist die Begrenzung eine unscharfe.

Kutis: Pars papillaris: Es findet sich mäßiges Ödem und stellenweise Verbreiterung der Lymphspalte. Die ganze Pars papillaris zeigt fast durchwegs Infiltration von Rundzellen und gewucherten fixen Bindegewebszellen, welche z. T. spindelig verästelt sind. Nirgends epitheloide oder Riesenzellen. Die Infiltrate sind gleichmäßig verteilt und reichen bis dicht an die Epidermisgrenze hinan. Reichlich ist die Infiltration um erweiterte Gefäße herum. Die Zellkerne sind z. T. von bizarrer Form, verzweigt, fragmentiert oder hantelförmig. Die Zellen liegen in einem homogen aussehenden Grundgewebe. Gegen die Pars reticularis zu sind die Infiltrate meistens scharf abgegrenzt. Nur an einzelnen Stellen ziehen sie längs den Gefäßen und Schweißdrüsen in die Tiefe. Die elastischen Fasern sind in den peripheren Papillen schön ausgebildet, normal angeordnet; in den infiltrierten Papillen sind sie viel spärlicher, schlecht gefärbt, hie und da unregelmäßig geformte Massen bildend, bis sie schließlich nur noch als Fragmente vorhanden sind oder ganz fehlen. Auffallend ist im Papillarkörper, besonders da wo die Infiltrate am stärksten ausgebildet sind, eine große Zahl von klumpigen, runden oder mehr länglichen vielgestaltigen Zellen, mit sehr dicht angehäuften, schwärzlich grünen Pigmentkörnchen und diffusem Pigment, das z. T. die Kerne dieser Zellen vollständig verdeckt. Daneben findet sich auch freies Pigment zwischen den Zellen, aber spärlicher.

Pars reticularis: Außer den oben beschriebenen, den Gefäßen entlang aus dem Papillarkörper herunterziehenden Infiltraten finden sich auch kleinere kompakte, scharf abgegrenzte isolierte Zellherde, meist in der Umgebung eines Gefäßes lokalisiert. An einer Stelle findet sich ein Gefäßschnitt mit deutlich gewuchertem Endothel, welches das ganze Lumen ausfüllt. Die elastischen Fasern sind normal ausgebildet, außer in den Zellherden; dort fehlen sie vollständig bis auf wenige, bröckelartige Reste.

Nirgends auch nur eine Andeutung von tuberkulöser Struktur.

Diagnose. Dieser Fall liegt diagnostisch etwas komplizierter als die drei ersten. Die klinischen und histologischen Befunde lassen zwar keinen Zweifel zu, daß es sich um einen Lupus erythematodes handelt. Doch liegt hier nicht die gewöhnliche diskoide Form vor, sondern die disseminierte. Auch können wir den Fall nicht als einen einfach chronischen bezeichnen, sondern als einen chronischen mit akuten Schüben. Mit dem von Kaposi zuerst beschriebenen



und als Erysipelas perstans faciei bezeichneten Abart des Lupus erythematodes hat unser Fall manche Züge gemein. Besonders hervorheben möchten wir die Rezidive in der Exzisionsnarbe, die in der Art ihrer Entstehung auffallende Ähnlichkeit mit den Narbenrezidiven des Lupus vulgaris zeigen. Auffallend ist ferner die sehr starke Beteiligung des Allgemeinbefindens. Die Lungen sind nicht intakt, die pathologischen Erscheinungen lassen die Diagnose Tuberculosis pulmonum incipiens als die nächstliegende erscheinen. Die Veränderung am 2. und 3. Metakarbophalangealgelenk der rechten Hand (chronischer Erguß, Verdickung der Gelenkkapsel bei Intaktsein der Knochen und mäßiger Schmerzempfindung) möchten wir auffassen als die von Poncet beschriebene Form des tuberkulösen Gelenkrheumatismus. Was endlich die Nieren betrifft, so ist hier angesichts der großen Eiweißmenge, des Fehlens von Zylindern, der relativ normalen (1400—1800) Harnmengen, des niedrigen spezifischen Gewichts (1010—1013), die Annahme, daß es sich um eine Amyloid-Niere handelt, die wahrscheinlichste.

Tierversuch. Von dem entnommenen Stücke werden: am 7./II. 1912

I. Serie

1. einem Meerschweinchen 3 Stückchen in die Bauchhöhle versenkt.

Dieses wird getötet am 28./V. 1912. Sektion: außer wenig vergrößerten Bauchdrüsen o. B.

Mikroskopisch nach Behandlung der zerriebenen Drüsen mit Antiformin, keine Tuberkelbazillen nachweisbar.

Das übrige Erythematodesgewebe wird mit physiologischer Kochsalzlösung steril verrieben und 3 Meerschweinchen eingespritzt. 2 davon gehen an interkurrenter Krankheit zu Grunde, das andere 2. wird mit dieser Emulsion intraperitoneal geimpft. Es wird getötet am 28./V. 1912. Sektion: o. B. wird nicht weiter untersucht.

II. Serie.

Die Bauchdrüsen des Meerschweinchens Nr. 1 der ersten Serie werden in sterilem Mörser mit wenig physiologischer Kochsalzlösung zu einem homogenen Brei zerrieben. Mit diesem werden geimpft am 28./V. 1912.:

a) ein Meerschweinchen intraperitoneal,

b) ein Meerschweinchen subkutan.

Beide werden am 10./VI. 1912 getötet. Sektion: Bei beiden sind die Inguinaldrüsen etwas, die Mesenterial-, Retroperitoneal- und Bronchialdrüsen stärker vergrößert, bis beinahe erbsengroß: sie sind von ziemlich derber Konsistenz, aber nirgends käsig. Diese Drüse werden mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben, darauf mit Antiformin aufgelöst und zentrifugiert. Im Zentrifugat finden sich zahlreiche, nach Ziehl färbbare Stäbchen.

c) Ein Meerschweinchen intraperitoneal

d) Ein Meerschweinchen intraperitoneal.



Beide werden am 26./IX. 1912 getötet. Sektion: Bei beiden sind die Drüsen vergrößert, die Organe o. B., mikroskopisch keine Tuberkellbazillen nachweibar.

Ein weiterer Tierversuch wurde am 15./II. 1912 angestellt. Es werden der Patientin durch Venenpunktion ca. 100 cm^3 Blut entnommen und damit mehrere Meerschweinchen teils intraperitoneal teils subkutan geimpft. Nach einigen Monaten ergibt sich bei der Sektion keines einzigen irgend ein Anhaltspunkt für Tuberkulose (auch bei mikroskopischer Untersuchung nicht).

Epikrise. In einem Falle von Lupus erythematodes disseminatus chronicus mit akuten Schüben, der kombiniert ist mit einer wahrscheinlich tuberkulösen Lungenspitzenaffektion, mit Pontcetschem Gelenkrheumatismus und Amyloidniere ist sowohl die allgemeine als auch die Handreaktion nach Injektion von einem *mg* Alttuberkulin positiv. Die Verimpfung eines exzidierten Lupus erythematodes-Herdes auf Meerschweinchen ergibt bei zwei Tieren der II. Impfserie ein positives Resultat.

III. Schlußfolgerungen.

Das Ergebnis unserer eigenen im Vorhergehenden angeführten Versuche läßt sich wie folgt zusammenfassen:

1. Aus möglichst rezenten Effloreszenzen dreier klinisch und histologisch typischer L. e.-Fälle wurde ein von korpuskulären Elementen freier Extrakt hergestellt und dieser Extrakt Patienten, welche eine sehr starke Tuberkulinüberempfindlichkeit aufwiesen, intradermal injiziert. Das Resultat war in allen drei Fällen eine positive Reaktion in Form einer Impfpapel. Durch die nachträgliche Herdreaktion der Impfpapel auf eine spätere subkutane Tuberkulininjektion und durch den Nachweis (in zwei Fällen) des histologisch tuberkuloiden Aufbaues der Impfpapel wird es wahrscheinlich gemacht, daß diese aus L. e-Effloreszenzen gewonnenen Extrakte Tuberkulin enthielten. Wir bemerken noch ausdrücklich, daß nicht in allen von uns untersuchten L.

e.-Effloreszenzen dieser Nachweis geglückt ist. Trotz der etwas komplizierten Versuchsbedingungen scheint uns die nächstliegende und einfachste Deutung unserer Versuchsergebnisse die zu sein, daß, wenigstens in unseren drei positiven Fällen, zwischen dem L. e. und dem Tuberkelbazillus ein genetischer Zusammenhang in irgend einer Form (bazillär oder toxisch) anzunehmen ist.

2. **In 4 weiteren Fällen von klinisch und histologisch typischem Lupus erythematodes chronicus discoides, resp. disseminatus** (1 Fall) **ist es uns gelungen, durch Verimpfung möglichst frischer und großer Effloreszenzen beim Meerschweinchen Tuberkulose zu erzeugen**, zweimal in der ersten, einmal in der zweiten und einmal erst in der dritten Impfserie.

Es ist also ganz sicher, daß in den überimpften Stücken noch lebensfähige Tuberkelbazillen vorhanden waren, und die nächstliegende und ganz logische Schlußfolgerung ist die, daß wir im Tuberkelbazillus die Ursache der von uns untersuchten Lupus erythematodes-Effloreszcenzen zu sehen haben.

Nur in einer Hinsicht unterliegt diese Deutung einer gewissen Schwierigkeit und läßt folgenden Einwand offen: Man könnte sagen, daß in unseren 4 Fällen neben dem Lupus erythematodes echte tuberkulöse Prozesse in andern Organen, sei es in den Knochen, Lungen oder Drüsen vorhanden waren, daß aus diesen Herden Tuberkelbazillen in die Blutbahn verschleppt worden seien, und zufälligerweise in den Effloreszenzen des Lupus erythematodes haften geblieben und mit dem Gewebe exzidiert worden sind und so ein positives Impfresultat verursacht hätten.

Zur Stütze dieses Einwandes kann man sich auf die Untersuchungen von Liebermeister (87) und anderen berufen.

Bekanntlich hat Liebermeister nachgewiesen, daß relativ häufig im Blute von Kranken, welche an schwerer Lungentuberkulose leiden, Tuberkelbazillen durch den Impfversuch sich nachweisen lassen. Weiter haben Jessen und Rabinowitsch (90) gezeigt, daß solche Befunde gelegentlich auch bei ganz leichten Fällen vorkommen.



Tatsächlich ist, wie sich aus den Krankengeschichten ergibt, bei dreien unserer Fälle eine Organtuberkulose als sicher oder doch wenigstens als sehr wahrscheinlich anzunehmen, nämlich: Fall 1. Drüsentuberkulose am Hals und inveterierte Lungentuberkulose und Exitus an Miliartuberkulose, Fall 3. Drüsentuberkulose, Fall 4. Drüsen-, Lungen- und wahrscheinlich Gelenktuberkulose. Der 2. Fall, bei dem sich eine Organtuberkulose nicht nachweisen läßt, zeigt eine starke Allgemeinreaktion nach Injektion von 1 *mg* Altuberkulin.

Dieser Einwand läßt sich, wie ohne weiteres zuzugeben ist, für den einzelnen Fall und somit auch für unsere 4 positiven Fälle nicht strikte widerlegen. Nur im Fall 4 können wir mit Bestimmtheit behaupten, daß sich zur Zeit der Exzision keine Tuberkelbazillen im Blute befunden haben, wegen des negativen Ausfalls der Verimpfung von Blut auf Meerschweinchen. Das gleiche ist wohl auch für den Fall 2 anzunehmen, bei dem nur eine positive Tuberkulinreaktion, aber keine anderweitigen tuberkulösen Erscheinungen vorhanden waren.

Dagegen beweist im Falle 1 der nach 3 Jahren nach der Exzision erfolgte Exitus, daß hier die Tuberkulose nicht, wie wir angenommen hatten, vollständig ausgeheilt war, und daß wir hier jedenfalls mit der Möglichkeit eines Übertrittes von Tuberkelbazillen ins Blut rechnen müssen.

Trotzdem also diese Möglichkeit, nämlich der Übertritt von Tuberkelbazillen ins Blut, für den einzelnen Fall nicht strikte ausgeschlossen werden kann, so erscheint uns doch die Annahme, daß das nun gerade in diesen 4 positiven Fällen wirklich eingetreten sei, höchst gezwungen. Natürlich und logisch, wie sachlich einleuchtend ist nur die Schlußfolgerung, wir haben bei demselben Patienten eine Drüsen-, resp. Lungenveränderung, die wir auf den Tuberkelbazillus zurückführen müssen, und eine krankhafte Veränderung der Haut, bei der uns das Tierexperiment ebenfalls die Anwesenheit von Tuberkelbazillen ergibt: Also ist der Tuberkelbazillus die Ursache beidcr Veränderungen, sowohl derjenigen der Haut als auch der Drüsen, resp. Lungen.

Wir kommen demnach zum Schlusse, daß die An-



wesenheit von Tuberkelbazillen in den Effloreszenzen unserer Lupus erythematodesfälle keine zufällige ist, sondern daß hier der Tuberkelbazillus als die Ursache des Lupus erythematodes angesehen werden muß, oder mit andern Worten, daß unsere Fälle von Lupus erythematodes nichts anderes sind, als histologisch atypische Hauttuberkulosen.

Mit dieser Feststellung könnten wir die Untersuchung abschließen. Es existieren aber in der Pathogenese des Lupus erythematodes noch einige schwierige Punkte, die hier wenigstens kurz gestreift werden müssen.

Damit meinen wir nicht die schon oben erwähnte Tatsache, daß der Lupus erythematodes stets, so auch in unseren Fällen, histologisch den Charakter einer einfachen chronischen Entzündung ohne die geringste Andeutung von tuberkulösen Knötchen, ohne Epitheloid- und Riesenzellen und ohne Verkäsung zeigt. Die Arbeiten der letzten Jahre, ganz besonders die von Landouzy und seinen Schülern (unter denen sich besonders Gougerot in dieser Frage große Verdienste erworben hat), haben der Überzeugung allgemein zum Durchbruch verholfen, daß sich der ätiologisch an den Kochschen Bazillus gebundene Begriff der Tnkerkulose mit dem histologischen Begriff des „Tuberkelknötchens“ nicht zu decken braucht, daß vielmehr der Tuberkelbazillus in fast allen Organen und so vor allem auch in der Haut Veränderungen erzeugen kann, die „Bacillotuberculose non-folliculaire“ der Franzosen, deren histologischer Aufbau mit dem des typischen „tuberkulösen Granulationsgewebes“ nichts gemein hat. Den Grund für diese histologisch atypische Reaktion des Gewebes kennen wir nicht. Er muß in irgend einer heute noch nicht näher zu definierenden Beschaffenheit des Terrains liegen.

Diese spezielle Reaktionsweise kann mehreren Organen zugleich zukommen, so in unserem Fall 4, bei welchem nicht nur die Haut, sondern auch die Metakarpophalangealgelenke



2 und 3 der rechten Hand in atypischer Weise, nämlich in der Form des Poncetschen Rheumatismus auf die Invasion des Tuberkelbazillus reagiert haben.

Für gewöhnlich ist sie bei ein und demselben Patienten wohl nur in einem Organkomplex (Gelenke, Leber s. Gougerot) vorhanden. Beim Lupus erythematodes ist es nur die Haut, die abnorm reagiert. Es ließe sich sonst nicht erklären, daß der Tuberkelbazillus beim gleichen Patienten in den innern Organen (Drüsen, Lungen usw.) ganz gewöhnliche Tuberkuloseformen erzeugt, während er in der Haut desselben Patienten zu Veränderungen führt, die histologisch und im Verlauf so stark von dem gewöhnlichen Bild der Tuberkulose abweichen. Für diese Terrainveränderung spräche bis zu einem gewissen Grade die nicht so seltene Kombination von Lupus erythematodes mit einer andern atypischen Hauttuberkulose bei demselben Patienten, nämlich mit papulo-nekrotischen Tuberkuliden.

In diesem Zusammenhang ist auch eine andere Mitteilung, die wir Herrn Prof. Hedinger verdanken, von einem gewissen Interesse. Wie nämlich aus den Untersuchungen des pathologischen Institutes in Basel hervorgeht, ist hier noch eine andere Form von atypischer Tuberkulose ganz auffallend häufig (im Vergleich zum Berner Material): das ist die tuberkulöse Leberzirrhose.

Viel schwieriger zu entscheiden ist eine andere Frage: Genügen die von andern und uns gemachten positiven Impfungen, sowie alle übrigen in der Einleitung aufgezählten, zu gunsten der Tuberkuloseätiologie sprechenden Argumente, um die Behauptung aufzustellen, daß nun jeder Fall von Lupus erythematodes nichts anderes sei, als eine atypische Hauttuberkulose; oder haben diejenigen Recht, welche, wie besonders deutlich und klar Jadassohn (73) in seiner neuesten Arbeit, und Lewandowsky (81), die Ansicht vertreten, der Lupus erythematodes sei vielleicht ätiologisch keine einheitliche Krankheit, sondern nur ein klinisches Syndrom (eine réaction cutanée im Sinne von Brocq), dem 2 oder mehrere verschiedene Faktoren zugrunde liegen: in einem Teile der Fälle der Kochsche Bazillus,

in einem andern ein ganz anderer, bis jetzt noch unbekannter Erreger. Man muß zugeben, daß diese Hypothese das uns zurzeit vorliegende Tatsachenmaterial (auf der einen Seite die positiven Impfergebnisse von Gougerot, Ehrmann und Reines und uns, die Bazillenbefunde von Arndt, Hidaka und Spiethoff und Herdreaktion, auf der andern Seite die große Zahl der in bezug auf Tuberkulose negativen Versuchsresultate)[1]) am einfachsten und plausibelsten erklärt. Aber diese Hypothese hat doch so lange etwas Unbefriedigendes, als nicht die Existenz dieses supponierten Erregers der nicht tuberkulösen Form des Lupus erythematodes demonstriert ist. Aus diesem Dilemma kann nur eines weiter helfen: Die Frage der Ätiologie des Lupus erythematodes in konsequenter Weise und an einem möglichst großen und gesichteten Material experimentell weiter zu verfolgen.

Daß dem gewisse Schwierigkeiten entgegenstehen, kann man sich allerdings nicht verhehlen. Man wird sich vor allem fragen müssen, ob unsere bisherigen Methoden des Tuberkelbazillennachweises durch das Tierexperiment für die Erforschung des Lupus erythematodes genügen. Auch wenn wir der Überzeugung sind, daß es sich beim Lupus erythematodes um eine wahre Hauttuberkulose handle, so kommen wir um die Annahme nicht herum, daß hier gegenüber andern Hauttuberkulosen, z. B. Lupus vulgaris und Skrofuloderm, ganz spezielle Verhältnisse vorliegen. Diese Besonderheiten müssen sowohl die Bazillen, die sich hier vorfinden, als auch die Haut, in der sie ihre Wirksamkeit entfalten, das Terrain, betreffen.

Wenn Tuberkelbazillen wirklich die Erreger des Lupus erythematodes sind, so kann es sich nur um relativ spärliche und wenig virulente Bazillen handeln. Das folgert ganz einfach aus der Tatsache, daß so manche Tierexperimente negativ verlaufen sind, oder aber, was das gleiche besagen will: die üblichen Methoden des experimentellen Tuberkelbazillennachweises, nämlich die Überimpfung auf Meerschweinchen, ge-

[1]) Anmerkung. Auch wir haben — neben den in dieser Arbeit verwerteten positiven vier Impfresultaten — eine ganze Anzahl von L. e.-Herden Meerschweinchen inokuliert, ohne daß daraus eine Tbc. entstanden wäre.



nügen hier für die meisten Fälle nicht. Es liegt, unseres Erachtens, durchaus die Möglichkeit vor, daß die Läsionen, welche diese Tuberkelbazillen dem Meerschweinchen zu setzen im stande sind, so geringfügiger Natur sind, daß sie, ohne eine Spur zu hinterlassen, ausheilen oder doch wenigstens bei der üblichen Untersuchung sezierter Meerschweinchen dem Nachweis entgehen können. Zu gunsten dieser Anschauung spricht entschieden der Ausfall der Experimente 3 und 4. Bei dem Fall 3 finden sich bei den Tieren der ersten Serie Zeichen einer jedenfalls nur geringgradigen Tuberkulose; außer Drüsenschwellungen ist bei der Sektion nichts für Tuberkulose verdächtiges vorhanden. Auch bei der zweiten Serie ist eine Tuberkulose noch nicht sicher nachweisbar, indem sich hier als einzige pathologische Veränderung starke Schwellung der Bauchdrüssen findet, und auch mikroskopisch nichts von Tuberkelbazillen zu entdecken ist. Dagegen zeigt sich in der dritten Serie eine deutliche Tuberkulose. Die Drüsen sind sehr groß, zum Teile verkäst, in Leber und Milz finden sich zahlreiche, gelbliche Knötchen und im Ausstrich dieser Organe sind sichere Tuberkelbazillen vorhanden.

Ähnlich ist der Fall 4. Auch hier gelingt es nicht, in der ersten Serie von geimpften Tieren sichere Tuberkulose nachzuweisen, sondern die pathologischen Veränderungen beschränken sich auf Schwellung der Drüsen. In der zweiten Serie hingegen ist die Drüsenschwellung bedeutend stärker und es gelingt darin der Tuberkelbazillennachweis.

Daraus geht hervor, daß die anfangs wenig virulenten Bazillen durch die Tierpassage an Virulenz zugenommen haben. Beide Fälle hätten wir wohl als negative gedeutet ohne die konsequente Weiterimpfung.

Ob die von uns befolgte Methode der Serienimpfung die Zahl der positiven Impffälle erheblich vermehren wird, oder ob noch feinere Methoden des Tuberkelbazillennachweises gefunden werden müssen, können erst Untersuchungen der Zukunft lehren.

Es kann sich aber beim Lupus erythematodes nicht nur



um Virulenzänderung der Bazillen selbst, **sondern es muß sich auch**, wie oben schon angedeutet, **um Änderungen in der Reaktionsfähigkeit der befallenen Hautpartien, um eine Umstimmung des Terrains handeln.**

Literatur.

1. Jadassohn. Lupus eryth. Handbuch der Hautkrankheiten von Mraček. — 2. Civatte. Les opinions d'aujourd'hui sur la nature du Lupus érythémateux. Ann. de Dermat. et Syphil. 1907. VIII. p. 263. — 3. Bloch. Med. Ges. Basel. Sitzung vom 1./XII. 1910. Ref. in Koresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte 41, 1911. pag. 166. — 4. Derselbe. 82. Versammlung des ärztl. Zentralvereines 1./II. 1912. Ref. im Korresp.-Blatt für Schweizer Ärzte 42, 1912. pag. 23. — 5. Robbi. Statistische, kasuistische und histologische Beiträge zur Lehre vom L. e. Inaug. Diss. Bern 1910. — 6. Bernhard. Koexistenz von papulo-nekrot. Tuberkulid u. L. e. Arch. f. D. u. S. 111. pag. 531. — 7. Ullmann. Über die ätiologischen Beziehungen des L. e. zur Tuberkulose. Wien, klin. Wochenschrift 1909. Nr. 34. — 8. Balzer und Rafinesque. Rheumatisme chronique déformant d'origine tuberculeux. Bullet. de la Soc. franc. de Dermat. 1910. pag. 140. — 9. de Beurmann und Laroche. L. e. de la face, de la main droite. . . . . . Bullet d. l. Soc. franc. de Derm. 1909. p. 224. — 10. Cohn. Demonstration von familiärem L. e. Verh. der deutsch. derm. Ges. IX. Kongreß. 1906. p. 466. — 11. Balzer und Rafinesque. L. e. K. D. in Verh. d. Soc. franc. de Derm. et de Syphil. A. f. D. u. S. 104. pag. 110. — 12. Brezovsky. L. e. nach Tuberkulininjektion gebessert. Orvosi Hetilap. 1909. Nr. 25. Ref. in Mon. für prakt. Derm. 49. p. 283. — 13. Brocq und Fernet. L. e. subakut. K. D. Verh. der Soc. franc. de Derm. et de Syph. Arch. f. D. u. S. 103. p. 372. — 14. Ehrmann und Reines. Zur Frage des L. e. und der Tuberkulide überhaupt. Medizin. Klinik 1908. p. 1298. — 15. Grünfeld. L. e. discoides. Verh. d. Wiener derm. Ges. A. f. D. u. S. 96. p. 345. — 16. Jadassohn. Demonstration eines durch Finsenbehandlung geheilten L. e. Verh. d. deutschen derm. Gesellsch. IX. Kongreß 1906/07. p. 463. — 17. Knowles. Diskussion über Ravogli. (Betrachtungen über L. e.) A. f. Derm. u. Syph. 112. p. 574. — 18. Kreu: L. e. K. D. Verh. der Wiener derm. Ges. Mon. f. praktische Derm. 49. p. 168. — 19. Lamashire. L. e. disseminatus. K. D. Verh. d. Manchester derm. Soc. A. f. D. u. S. 112. p. 144. — 20. Meachen. L. e. mit hauptsächlicher Beteiligung des Kopfhaarbodens. K. D. Verh. d. Royal Soc. of Med. Ref. in A. f. D. u. S. 101. p. 408. — 21. Oppenheim: L. e. u. Skrofulose. K. D. Verh. der Wiener derm. Ges. A. f. D. u. S. 78. p. 379. — 22. Polland. Ein Fall von L. e. mit Erythema ind. Bazin. A. f. D. u. S. 74. p 359. — 23. Schamberg. A case of L. e. in early childhoad. The journ. of cutan. diseas. includ. Syph. XXIV. 8. Ref. im A. f. D. u. S. 88. p. 412. — 24. Sequeira. L. e. mit Sklerodaktylie. Verh. der Royal. Soc. of Med. A. f. D. u. S. 104. p. 341. — 25. Spiethoff. Ätiologie und Pathologie des L. e. chron. u. akut. A. f. D. u. S. 113. p. 1047. — 26. Tièche. L. e. disseminatus. K. D. Verh. d. deutsch. derm. Ges. IX. Kongreß. 1906/07. p. 463. — 27. Ullmann. L. e. K. D. Verh. der Wiener dermat. Gesellsch. Mon. f. prakt. Derm. 44. p. 283. — 28. Derselbe. L. e. K. D. Verh. d. Wiener derm. Ges. Mon. für prakt. Derm. 44. p. 291. — 29. Derselbe. L. e. K. D. Verh. d. Wiener derm. Ges. Mon. für prakt. Derm. 48. p. 548. — 30. Bunch. Die Frage der tuberkulösen Natur des L. e. The Brit. Journ. of Derm. Dezember 1907,



Ref. im Arch. f. D. u. S. 92. p. 268. — 31. Delbanco. Zur Klinik und Anatomie des L. e. Mon. für prakt. Derm. 48. p. 535. — 32. Bender. L. e. K. D. Verh. der deutschen derm. Ges. A. f. D. u. S. 91. p. 382. — 33. Meschtscherski. L. e. faciei und Drüsenpakete. K. D. Moskauer venerol.-derm. Ges. Mon. für prakt. Derm. 51. p. 464. — 34. Derselbe. L. e. K. D. venerol.-dermatol. Ges. Mon. für prakt. Derm. 52. p. 73. — 35. Müller. L. e. faciei K. D. Verh. der deutschen derm. Ges. Archiv für D. u. S. 91. p. 362. — 36. Pospelow. Ein Fall von raschem Verschwinden von L. e.-Herden. Journ. russe de mal. cut. 1908. Ref. im A. f. D. u. S. 98. p. 144. — 37. Fabry. Zur Frage der Hauttuberkulide A. f. D. u. S. 91. p. 163. — 38. Johnston. L. e. dissemin. K. D. Verh. der New-Yorker derm. Ges. Ref. im Arch. für D. u. S. 112. p. 547. — 39. Nobl. L. e. dissem. K. D. Verh. der Wiener derm. Ges. A. f. D. u. S. 105. p. 265. — 40. Derselbe. L. e. dissem. Kaposi. K. D. Verh. der Wiener derm. Ges. A. f. D. u. S. 101. p. 374. — 41. Rona. L. e. K. D. Verh. des XII. internat. med. Kongresses. A. f. D. u. S. 99. p. 443. — 42. Schidachi. Über Erythema induratum Bazin. Arch. f. D. u. S. 90. p. 371. — 43. Sphepherd. Diskussion über Ravogli. (Betrachtungen über L. e.) A. f. D. u. S. 112. p. 574. — 44. Ullmann. L. e. K. D. Verh. d. Wiener derm. Ges. A. f. D. u. S. 78. p. 372. — 45. Kyrle. Über einen Fall von L. e. in Gemeinschaft mit Lupus vulgaris. Arch. f. D. u. S. 94. p. 309. — 46. Ehrmann. L. e. K. D. Verh. der Wiener dermat. Ges. Mon. für prakt. Derm. 49. p. 450. — 47. Hoffmann. Lupoide Einlagerungen bei L. e. A. f. D. u. S. 113. p. 481. — 48. Spitzer. Association de L. e. et de Lupus tuberculeux. Annal. de Derm. et Syphil. 1907. Bd. VIII. p. 189. — 49. Bornemann. Über Besonderheiten beim L. e. Dermatologische Zeitschrift. Ref. im A. f. D. u. S. 78. p. 433. — 50. Ehrmann. L. e. dissem. und papulo-nekrot. Tuberkulid. K. D. Verh. der Wiener derm. Ges. Mon. für prakt. Derm. 45. p. 295. — 51. Derselbe. L. e. mit akneiformem Tuberkulid. Verh. der Wiener derm. Ges. Mon. für prakt. Derm. 45. p. 299. — 52. Jadassohn. Acne scrofulosorum, Folliclis u. L. e. labii infer. K. D. Verh. der deutschen derm. Ges. IX. Kongreß 1906/07, p. 367. — 53. Kyrle. L. e. recidivans und Erythema induratum Bazin. Verh. der Wiener dermat. Ges. Mon. für prakt. Derm. 48. p. 173. — 54. Little. L. e. K. D. Verh. der Royal Soc. of Med. A. f. D. u. S. Bd. 101. p. 411. — 55. Mac Leod. A case of erythema induratum associated with L. e. Brit. Journ. of Derm. 1906. Nr. 18. p. 104. — 56. Róna. Fall von L. e. mit Acnitis. Dermatol. Jahresbericht. 1906/07. p. 246. — 57. Strasser. L. e. und das papulo-nekrotische Tuberkulid. Wiener mediz. Presse. 1905. Nr. 6. Referiert in A. f. D. u. S. Bd. 78. p. 426. — 58. Ullmann. L. e. und papulo-nekrotisches Tuberkulid. Verh. der Wiener dermat. Ges. Monatschr. für prakt. Derm. Bd. 44. p. 294. — 59. Weidenfeld. L. e. und papulo-nekrotisches Tuberkulid. K. D. Verh. der Wiener dermat. Ges. Mon. für prakt. Dermat. Bd. 45. p. 150. — 60. Weiss. Erithema induratum Bazin. Journ. americ. med. assoc. Bd. 48. Nr. 18. Referiert in Mon. für prakt. Derm. Bd. 45. p. 631. — 61. While. Verbreiteter L. e. mit papulo-nekrotischem Tuberkulid. Journ. of cutan. diseas. includ. Syph. 1911. 268. Referiert in A. f. D. u. S. Bd. 110. p. 305. — 62. Campana u. Lanzi. Nature et traitement du L. e. VI. Congrès internat. de Dermat. New-York. 1907. Referiert in Annal. d. Derm. et Syph. 1907. Bd. 8. p. 689. — 63. de Beurmann und Laroche. Valeur de l'intradermoréaction en Dermatologie. Bullet. d. l. Soc. franc. d. Derm. 1909. p. 151. — 64. Meirowsky. Über die diagnostische und spezifische Bedeutung der v. Pirquetschen Hautreaktion. A. f. D. u. S. Bd. 94. p. 335. — 65. Ravogli. Betrachtungen über L. e. Journ. of cutan. diseas. inclus. Syph. XXX. p. 4. Referiert in A. f. D. u. S. Bd. 112. p. 573. — 66. Mucha. L. e. K. D. Verh. der Wiener derm.

Ges. A. f. D. u. S. Bd. 101. p. 376. — 67. Siebert. L. e. discoides. K. D. Verh. der Breslauer derm. Vereinigung. A. f. D. u. S. Bd. 79. p. 470. — 68. Hoffmann. Lokalreaktion auf Alttuberkulineinspritzung bei L. e. Charité-Annalen. 1911. XXXV. Jahrgang. p. 574. — 69. Chaussy. Beiträge zur Klinik und Pathologie des L. e. Inaug.-Dissert. Leipzig 1904. Referiert in Mon. f. prakt. Derm. Bd. 44. p. 385. — 70. Gougerot. Bacillotuberculose non-folliculaire. Etude historique. Paris. Michalou. 1907/08. — 71. Herxheimer, erwähnt in Civatte. = 2. — 72. Mac Kee. L. e. K. D. New-Yorker Akad. der Medizin. 7./II. 1911. Ref. in A. f. D. u. S. Bd. 112. p. 550. — 73. Jadassohn. Einige Erfahrungen über Lokalreaktion mit Moroscher Tuberkulinsalbe bei . . . . A. f. D. u. S. Bd. 113. p. 479. — 74. Friedländer. Die Ätiologie des L. e. . . . . Journ. of cutan. diseas. includ. Syph. 1911. XXIX. p. 417. Referiert in A. f. D. u. S. Bd. 110. p. 308. — 75. Senger. Eine Bemerkung zur Ätiologie des L. e. Dermatol. Zentralblatt. Juli 1908. p. 290. Referiert in Annal. d. Dermatol. et Syph. IX. p. 728. — 76. Robinson, Clark, Trimble, Fordyce. Hauttuberkulose und Tuberkulide. New-York. Acad. of Med. 1/IV. 1909. Referiert in A. f. D. u. S. Bd. 98. p. 143. — 77. Balzer Rafinesque. L. d. durch Injektionen von Marmorekserum ins Rektum gebessert. Verh. d. Soc. franc. der Derm. et Syphil. A. f. D. u. S. Bd. 103. p. 372. — 78. Gougerot u. Laroche. Reproduction expérimentale des Tuberculides cutan-nonfoll. . . . . Archiv de med. experim. et d'anatom. pathol. Nr. 5. September 1908. — 79. Hidaka. Über den Nachweis von Tuberkelbazillen und Muchschen Granula bei Lupus vulgaris. . . . . A. f. D. u. S. Bd. 106. p. 259. — 80. Friedländer. The Value of Muchs Granules and the Antiforminmethod. . . . . Brit. Journ. of Derm. 1912. Bd. 24. p. 13. — 81. Lewandowsky. Die Tuberkulose der Haut. Ergebnisse der allg. Path. und pathol. Anatomie des Menschen und der Tiere. XVI. Jahrg. I. Abteilung. 1912. p. 454. — 82. Gunsett. Ist der L. e. ein Tuberkulid. Münchner medin. Wochenschrift. 1903. p. 378. — 83. Kren. Über die Beziehung des L. e. zur Tuberkulose. A. f. D. u. S. Bd. 75. p. 303. — 84. Gougerot. Tuberculoses cut. atypiques nonfolliculaires. Revue de la Tuberculose. (1908). p. 345. — 85. Gougerot u. Laroche. Pathogénie des tuberculides cutanées nonfollic. éclairée par l'expérimentation. Archiv de med. expérim. et d'Anat. pathol. Nr. 3. Mai 1909. — 86. Freshwater. The Aetiology of L. e. Brit. Journ. of Dermat. 1912. XXIV. Februar und März. pag. 57 und 99. — 87. Liebermeister. Studien über Komplikationen der Lungentuberkulose und über die Verbreitung der Tuberkelbazillen. . . . . Virchows Archiv. 1909. Bd. 197. p. 332. — 88. Arndt. Über den Nachweis von Tuberkelbazillen bei L. e. acutus resp. subacutus. Berl. klin. Wochenschrift. 1910. p. 1360. — 89. Zieler. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der toxischen Tbk. der Haut. A. f. D. u. S. Bd. 102. p. 37, 257. — 90. Jessen u. Rabinowitsch. Über das Vorkommen von Tb. baz. im kreisenden Blut und praktische Bedeutung dieser Erscheinung. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1910. p. 1116.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXVII.

Fig. 1. Positive Intradermoreaktion (2), erhalten durch die Injektion des Extraktes einer Lupus erythematodes-Effloreszenz in die Haut einer an Tuberkuliden leidenden, tuberkulinüberempfindlichen Patientin. (1) und (4) Kontrollimpfungen mit Kochsalzlösung; 3. Pirquetsche Kutiimpfung mit dem Extrakt (vgl. Text p. 764).

Fig. 2. Schnitt durch das mit Lupus erythematodes-Extrakt erhaltene Knötchen. Tuberkuloide Struktur (vgl. Text p. 766).

Eingelaufen am 11. März 1913.



Aus der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten (Vorstand: Prof. Finger).

Zur Kenntnis des chronischen Rotzes der Haut und der Gelenke.

Von Dr. **Robert Otto Stein,** Assistent der Klinik.

(Hiezu Taf. XXXVIII.)

Unter allen Zoonosen, die gelegentlich auch den Menschen befallen, ist die Rotzinfektion am meisten gefürchtet. Im akuten Stadium bedingt sie ein schweres, fieberhaftes, septiko-pyämisches Krankheitsbild, welches in wenigen Tagen zum Tode führen kann, chronisch verläuft sie als ein oft Monate und Jahre dauerndes Siechtum, dessen wechselnde, klinische Erscheinungsformen durch lange Zeit die richtige Diagnosestellung hinausschieben, mitunter ganz unmöglich machen können.

In Österreich gehört dank der ausgedehnten veterinärhygienischen Maßnahmen der Malleus des Menschen immerhin zu den seltenen Erkrankungen. Vom Jahre 1896 bis 1908 wurde in Wien nur ein einziger Rotzfall am Menschen beobachtet und 1909 hat Arzt über eine akute Infektion dieser Art ausführlich berichtet.

Der akute Rotz des Menschen beginnt nach Wladimirof noch stürmischer als der des Pferdes und endet nach 6—8 Tagen mitunter letal. Gewöhnlich beträgt die Krankheitsdauer 2—3 Wochen. Den Allgemeinerscheinungen geht entweder ein lokaler Prozeß an der Infektionsstelle voraus oder sie setzen nach Prodromalsymptomen unbestimmten Charakters direkt ein. Im Anfange kann Fieber fehlen; Schüttelfröste sind sehr selten. Bald jedoch stellen sich unregelmäßige Temperatursteigerungen, Schmerzen in den Extremitäten, Gelenksschwellungen, eventuell Bluthusten und anderweitige Symptome ein, welche zu Verwechslungen mit Abdominal-Typhus, Gelenksrheumatismus, krupöser Pneumonie, Sepsis usw. Veranlassung geben können, bis die charakteristischen Veränderungen an der Haut, in den Muskeln und auch den Schleimhäuten Klarheit bringen.

An verschiedenen Stellen der Haut, bisweilen über die ganze Körperoberfläche verbreitet, bisweilen weniger dicht gesät, treten rote



Flecke auf, die sich in pockenähnliche Pusteln und in schankröse Geschwüre umwandeln. Zugleich entwickeln sich in den tiefen Bindegewebslagen und in der Muskulatur, besonders der der Extremitäten, größere Beulen und Geschwülste, welche ausgedehnt abszedieren, so daß sie Sehnen und Knochen bloßlegen können. — Von den Schleimhäuten bildet auch beim Menschen diejenige der Nase den Prädilektionsort für Rotzgeschwüre. Zwar sind die letzteren bei Lebzeiten meist nicht der direkten Beobachtung zugänglich, jedoch manifestieren sie ihre Anwesenheit durch einen reichlichen Nasenausfluß, der ursprünglich dünn, zäh und schleimig, allmählich immer dickflüssiger, mehr eitrig, manchmal sogar blutig und jauchig wird. Die Affektion der Nase gehört übrigens keineswegs zu den konstanten Symptomen des Rotzes beim Menschen, so hat Marie ihn unter 87 sicheren Fällen nur siebenmal verzeichnet. Wo aber ulzeröse Rhinitis besteht, gesellen sich zu ihr meist analoge Prozesse auf den Schleimhäuten der weiteren Respirationswege, der Mundhöhle, der Konjunktiva. Auch die Lungen werden in Mitleidenschaft gezogen und schließlich beim generalisierten Rotz alle parenchymatösen Organe und serösen Häute.

Der chronische Rotz des Menchen zeigt die weitgehendste Analogie mit dem chronischen Rotz des Pferdes. Alle Prozesse spielen sich langsamer ab und es tritt hie und da Heilung der Geschwüre unter Narbenbildung ein. Nach Infektion durch die Hautdecken entstehen „wurmähnliche“ Erscheinungen, daneben kommt es aber auch zu erisypelatösen Veränderungen, zu tiefliegenden, beulenartigen Geschwülsten, zu Gelenkanschwellungen. Die Nasenaffektion fehlt nach Bollinger in wenigstens der Hälfte aller Fälle und verläuft, wenn sie vorhanden, unter weniger bedrohlichen Symptomen. Die Körpertemperatur kann zeitweilig ganz normal erscheinen, dann aber wieder unregelmäßige Steigerungen aufweisen, besonders bei Ausbruch von Geschwüren, bei Nachschüben und Rezidiven.

Diese von Wladimiroff gegebene Schilderung der kaleidoskopartig wechselnden Manifestationen des Rotzes macht es verständlich, daß bei den meisten Fällen von humanem Malleus — besonders des subakuten und chronischen Stadiums — die Diagnose zumeist erst nach monatelanger Beobachtung gestellt wird. Die Ulzerationen werden für Syphilis oder Tuberkulose gehalten, die phlegmonösen, periartikulären und artikulären Prozesse als banale septische Eiterungen aufgefaßt, bis endlich das geheimnisvolle Dunkel durch eine exakte bakterio-



logische Untersuchung und durch Feststellung einer bestandenen Infektionsmöglichkeit mit einem Schlage erhellt wird. Fast jeder in der Literatur mitgeteilte Fall von chronischem Malleus trägt den Vermerk, daß das vorliegende Krankheitsbild oft bis zum letalen Ende verkannt wurde. Die Vielgestaltigkeit der pathologischen Reaktionsprodukte ist für den chronischen Rotz ebenso eigentümlich wie für seine Schwesterkrankheit, die Syphilis, mit welcher er schon so oft verwechselt wurde.

Die Tatsache, daß kein mit chronischem Malleus behafteter Patient dem anderen gleicht, vielmehr jeder einzelne diagnostische Schwierigkeiten und klinische Details bietet, die für die praktische Erfahrung ebenso interessant und lehrreich sind wie für die theoretische, rechtfertigt die ausführliche Besprechung eines an der Klinik meines Chefs beobachteten Falles.

Am 2. Dezember 1911 wurde unter Journal-Nr. 34.534 ein 23jähriger Mann aufgenommen, der aus Saloniki zugereist war. Eine exakte Anamnese ließ sich nicht feststellen, da derselbe als Spaniole nur einen aus Spanisch und Türkisch zusammengesetzten Dialekt sprach, welchen uns kein Dolmetsch verdeutschen konnte. Soviel wir aus den spärlichen Angaben zu entnehmen vermochten, bestanden an den beiden Beinen seit einigen Monaten Geschwüre, die reichlich Eiter sezernierten und spontan nur wenig, auf Berührung jedoch ziemlich intensiv schmerzten. Eine vorhergegangene luetische Infektion wurde in Abrede gestellt.

Status praesens: Am linken Unterschenkel in der Mitte an der Streck- und Beugefläche je ein zirka handtellergroßes Geschwür; der Grund desselben speckig-eitrig belegt, die Ränder unterminiert, nekrotisch, zackig zerfressen; die Substanzverluste reichen bis an die Faszie. Am rechten Unterschenkel an der Streckseite eine Fistelöffnung; die Sondierung ergibt eine Länge des Fistelganges von zirka 10 *cm*, derselbe reicht bis an das Periost der Tibia. Zirka 6 *cm* distalwärts eine Narbe nach einer geschlossenen Fistel. An der Beugefläche des rechten Unterschenkels ungefähr in der Mitte der Wade ein fünfkronenstückgroßes, speckig eitrig belegtes Ulkus mit ausgezackten Rändern.

Sämtliche Randinfiltrate der Ulzerationen zeigen stecknadelkopfgroße, punktförmige Perforationen, aus denen auf Druck ein dünnflüssiger, nekrotische Partikel enthaltender Eiter hervorquillt. Durch Sondierung kann man die Kommunikation dieser Fistelgänge mit den einzelnen Geschwüren nachweisen, sie sind ein Ausdruck der Progredienz des Prozesses. Die bakteriologische Untersuchung des Eiters hatte ein negatives Ergebnis. Auf sämtlichen Nährböden wuchsen banale Eiter-



kokken, deren ätiologische Rolle für das Zustandekommen des in Rede stehenden Krankheitsprozesses nicht einwandfrei erwiesen werden konnte. Auch die histologische Untersuchung des Randinfiltrates brachte keine Klarheit; wir fanden ausgedehnte, von zahlreichen Bakterien durchwucherte Gewebsnekrosen, die tief in die Subkutis reichten. Das entzündliche Plasmom setzte sich aus epithelioiden und Plasmazellen zusammen und war reichlich von Leukozyten durchsetzt. Riesenzellen fehlten vollständig.

Differentialdiagnostisch zogen wir Lues, Tuberkulose, Sporotrichose und serpiginöse Hautgeschwüre nach Art der durch Streptobazillen verursachten Ulzerationen in Betracht. Gegen Lues sprach der negative Ausfall der Wassermannschen Reaktion. Tuberkulose mußten wir ausschließen, da in dem erkrankten Gewebe weder im Schnitte noch durch Antiforminbehandlung Bazillen aufzufinden waren. Wiederholte Kultivierung auf Maltoseagar ergab niemals die charakteristischen Kolonien des Sporotrichon Beurmanni. Das Serum des Patienten enthielt keinen Ambozeptor, der zusammengebracht mit dem Myzel-Extrakt von Sporotrichon-Kulturren, die Hämolyse hemmte. In den nach speziellen Methoden gefärbten Schnitten vermißte ich die charakteristischen Ketten der Unna-Ducreyschen Streptobazillen. Ausstriche des Eiters auf Blutagarplatten blieben ergebnislos. So mußten wir denn eine ätiologische Diagnose vorläufig in suspenso lassen und behandelten die einzelnen Ulzerationen chirurgisch mit Wasserstoff-Superoxyd-Pinselungen Thermokauter, Jodoform uud Heißluft. Tatsächlich reinigten sich dieselben und begannen zu granulieren.

Da sich aus dem bis auf den Knochen reichenden Fistelgange am rechten Unterschenkel auf Druck stets reichlich Eiter entleerte, wurde Patient am 16./I. 1912 zwecks Osteotomie auf eine chirurgische Abteilung transferiert. Die daselbst vorgenommene Röntgenuntersuchung (Dr. Haudek) ergab: Beide Tibien zeigen normale Struktur; eine pathologische Veränderung findet sich nur am unteren Ende der linken Fibula in Form einer zirka 5 *cm* langen bis 5 *mm* hohen periostitischen Apposition, die vorwiegend nach hinten und außen gelegen ist. Konsumptionsherde sind nicht zu eruieren. Der Befund ist für Osteomyelitis nicht typisch; könnte vielmehr ebenso gut auf Lues bezogen werden (s. Abb. 1, Taf. XXXVIII). Da die Tibien im Röntgenbilde unverändert waren, wurde von einer Operation abgesehen und Patient wieder auf unsere Klinik verlegt.



Die neuerdings bis in die tiefen Gewebsschichten exkochlerierten Geschwüre reinigten sich langsam. Stellenweise trat auch Vernarbung ein.

Im April, zirka vier Monate nach der Spitalsaufnahme, verschlechterte sich das Befinden unseres Kranken zusehends. Er fieberte hoch, nach dem Typus des septischen Fiebers, oft bis gegen 39° in den Abendstunden mit morgendlichen Remissionen. Ende April entstand an der Beugefläche des linken Unterarmes eine ungefähr handtellergroße schmerzhafte Schwellung mit undeutlicher Fluktuation. Einige Tage später schwoll plötzlich das rechte Knie an und war bei aktiven und passiven Bewegungen außerordentlich empfindlich.

Eine um diese Zeit vorgenommene interne Untersuchung ergab folgendes (Assistent Dr. Stoerk):

Temperaturanstiege bis 39·4° (z. B. 5./V. 8 Uhr abends 38·2°; 6./V. 8 Uhr abends 39·4; 8./V. 4 Uhr nachmittags 39·2°).

Respiration zwischen 30 und 35, Puls zwischen 80 und 85.

Mund, Nasen, Rachen ohne pathologische Veränderungen.

Thorax lang, schmal, symmetrisch, Spitzenstoß im V. Interkostalraum innerhalb der Mamillarlinie. Herzgrenzen: rechter Sternalrand, unterer Rand der III. Rippe, Mamillarlinie. Herztöne: an der Spitze systolisches Geräusch. Aortentöne laut, rein, 2. Pulmonalton akzentuiert.

Lungen reichen vorne bis zum oberen Rand der VI. Rippe, hinten bis zum X. Brustwirbel, überall sonorer Lungenschall und vesikuläres Atemgeräusch. Respiratorische Verchieblichkeit normal.

Harnbefund. 4./V. 1912. Aussehen: hellgelb, klar. Reaktion: sauer. Spez. Gewicht: 1011. Nucleoalbumin: positiv. Serumalbumin: positiv. Esbach: $^{3}/_{4}$‰ (pro mille). Saccharum: negativ. Urobilin: positiv. Indikan: negativ. Diazoreaktion: positiv. Sediment: vereinzelte Leukozyten, wenig Epithelien, keine renalen Elemente.

Harnbefund. 15./V. 1912. Nukleoalbumin: positiv in Spuren. Serumalbumin: positiv. Esbach: 2‰ (pro mille). Urobilin: positiv. Diazoreaktion: negativ. Sediment: spärliche Leukozyten, keine Zylinder.

Eine Leukozytenzählung ergab am 4./V. 6800, am 16./V. 9240.

Die am 20. Mai 1912 vorgenommene Punktion des linken Kniegelenkes zeigte ein eitriges Exsudat, welches mikroskopisch ungefähr gleich viele polymorphkernige Leukozyten und Lymphozyten enthielt.

In drei Ausstrichpräparaten war von Bakterien nichts nachzuweisen.

Die Kulturen auf Agar blieben steril.

Der Patient wurde nun, da wir eine Sepsis annahmen, mit Elektrargol behandelt, jedoch ohne Erfolg. Im Juni 1912 gesellte sich zu der Schwellung am linken Unterarme und dem rechten Kniegelenksempyem eine subkutane Eiterung in der Gegend des linken Sprunggelenkes, welche eine Spitzfußstellung bedingte und klinisch als Fungus imponierte.

Eine Inzision dieser fluktuierenden Geschwulst brachte eine geringe Menge dickflüssigen Eiters zutage, welcher bakterienfrei gefunden wurde.

Das Befinden unseres Kranken verschlechterte sich zusehends. Die enorme Eiweißausscheidung (bis 10‰ (pro mille) Esbach) ohne Sediment und unstillbare blutige Diarrhoen ließen auf eine beginnende Amyloidose der Niere und des Darmes schließen.

Anfangs August trat eine beiderseitige exsudative Pleuritis auf mit geringgradigen pneumonischen Erscheinungen rechts. Der allgemeine Kräfteverfall führte am 7. August zum Tode.

Die am 8. August vorgenommene Cbduktion ergab folgenden Befund (Assistent Dr. Schopper):

Arthritis purulenta beider Knie- und Sprunggelenke mit reichlichem, teils dünnflüssigem, gelblich durchscheinenden, teils dickem, weißlich gelbem Eiter und geringen makroskopischen Veränderungen an den Gelenksflächen.

Ein serpiginöses, etwa zweikronenstückgroßes Ulkus mit wulstigen Rändern und blaßrotem Grunde an der Haut des linken inneren Malleolus. Zahlreiche, weiße, flache Narben an der Haut beider unterer Extremitäten. Beiderseitige Pleuraadhäsionen, Verwachsung des rechten Ober- und Mitellappens mit abgesacktem, serös eitrigem Exsudat zwischen den verwachsenen Pleurablättern. Diffuse katarrhalische Bronchitis beiderseits. Amyloidose der Leber und Milz (Sagomilz), der Nieren und des Darmes. Hämorrhagischer Katarrh des ganzen Dickdarmes, besonders des Coecums. Seröse Athrophie des subepikardialen Fettgewebes, Osteomyelitis der rechten Tibia.

Resümee:

Ein dreiundzwanzigjähriger Mann erkrankt ohne nachweisbare Ursache an multiplen serpiginösen Hautgeschwüren beider Unterschenkel; in der Folgezeit entstehen Eiterungen im tiefen Unterhautzellgewebe, Osteoperiostitiden an einzelnen Röhrenknochen, ferner Gelenksempyeme in beiden Knie- und Sprunggelenken. Schließlich erfolgt der Tod an Amyloidose der Nieren und des Darmes unter den Symptomen einer schweren Septiko-Pyämie.

Da weder klinische Beobachtung noch pathologische Sektion die Ätiologie dieses schweren Krankheitsprozesses



aufzudecken vermochten, ging ich daran, den aus beiden Kniegelenken bei der Obduktion steril entnommenen Eiter bakteriologisch zu untersuchen.

Zunächst wurden eine Reihe von Nährböden (Agar, Kartoffel, Bouillon) mit dem Material beschickt und außerdem sechs Meerschweinchen (zufällig alle weiblichen Geschlechtes) teils subkutan, teils intraperitoneal geimpft.

Auf dem Schiefagar sowohl als auf der Kartoffel wuchsen nach vierundzwanzig Stunden vereinzelte grauweiße Kolonien eines Gram negativen Stäbchens; die Bouillon blieb klar, nur auf dem Grunde des Röhrchens bildete sich ein Bodensatz, der sich nur schwer aufschütteln ließ und dann in wurmförmigen, zopfähnlichen Gebilden emporstieg.

Sämtliche Impftiere zeigten nach 4—6 Tagen ein derbes Infiltrat, welches bei den intraperitoneal infizierten im Stichkanal entstanden war, bei den kutan-subkutan inokulierten in den künstlich gesetzten Hauttaschen zur Entwicklung kam. Diese Infiltrate exulzerierten späterhin zu kronenstückgroßen Geschwüren mit unterminierten Rändern und derb infiltriertem, nekrotisch belegtem Grunde. Sie glichen vollständig den Substanzverlusten, die wir bei unserem Patienten zu sehen Gelegenheit hatten. Aber auch weiterhin entwickelte sich das Krankheitsbild bei den Meerschweinchen ganz analog dem am Menschen beobachteten. In der dritten Woche magerten sie ab und es entstanden Schwellungen einzelner Gelenke. Die Haut der Vorder- oder Hinterbeine verfärbte sich livide, um die Knie oder Sprunggelenke bildete sich ein entzündlicher, die Extremität spindelförmig auftreibender Tumor, der 14 Tage hindurch gleichmäßig wuchs, mitunter an irgend einer Stelle seiner Oberfläche deutlich fluktuierte und schließlich zur Perforation kam. Am Ende der sechsten Woche starben sämtliche Impftiere unter äußerstem Marasmus.

Bei nahezu vollständiger Übereinstimmung des Obduktionsbefundes möchte ich nur einen besonders typischen mitteilen.

Meerschweinchen 263, geimpft subkutan mit dem Gelenkseiter des Patienten 8./VIII. 1912, gestorben 10./IX. 1912. An der Impfstelle ein zirka zweikronenstückgroßes Ulkus mit nekrotischem Grunde und ausgenagten, unterminierten Rändern.



Am rechten großen Labium eine gerötete, über kirschengroße, ödematöse Schwellung, aus der sich nach dem Einschneiden zirka $1^1/_2$ *ccm* eines käsig krümeligen Eiters entleeren. Diese Abszeßhöhle ist außerdem von nekrotischen Massen erfüllt und zeigt deutlich eine Membrana pyogenetica. Die rechte hintere Extremität im Kniegelenk sehr stark geschwollen. Das Gelenk selbst in seiner Gänze von gelblichem, krümeligem Eiter durchsetzt. Die Gelenksflächen der Knochen rauh und stellenweise konsumiert. Die gleichen Veränderungen zeigen die beiden vorderen Extremitäten, welche ebenfalls geschwollen und verdickt sind und dieselben Gelenksempyeme aufweisen, wie das Hinterbein. Lungen, Leber und Milz sind frei von pathologischen Veränderungen.

Kulturen wurden angelegt: von dem Gelenkseiter und aus dem Abszesse am rechten Labium. Auf Schiefagar wuchsen nach 48 Stunden spärliche, kleinste, schleimige Kolonien eines Gram negativen Bazillus, der vollständig dem aus der Leiche isolierten glich.

Die genaue Artbestimmung dieses sowohl Menschen- als Tier-pathogenen Stäbchens erfolgte im pathologisch-anatomischen Institute des Hofrats Professor Weichselbaum, wobei mich Doz. Dr. R. v. Wiesner in liebenswürdigster Weise unterstützte.

1. Morphologie.

Die gezüchteten Stäbchen waren schlank und zeigten keine Eigenbewegung. Im hängenden Tropfen sah man nur eine lebhafte Brownsche Oszillation.

Ihre Länge schwankte innerhalb sehr geringer Grenzen (2—3 μ lang, 0·4 μ breit). Sie färbten sich mit den gebräuchlichen Anilinfarbstoffen und waren Gram-negativ. In mit Methylenblau tingierten Präparaten, die von ganz jungen Kartoffelkulturen stammten, hatte man den Eindruck, als wenn statt der Bazillen Mikrokokken vorhanden wären; überall sah man kleine blaue Pünktchen und erst bei ganz exakter Einstellung erkannte man, daß die blauen Körnchen die allein gefärbten Teile eines Bazillus darstellten. Auch in den von den eitrig-käsigen Gelenksempyemen der Meerschweinchen angefertigten Ausstrichen fanden sich solche an den Polen stärker als in der Mitte gefärbte Stäbchen. Die Länge der Bazillen hing von verschiedenen Umständen ab. In jungen, üppig

wachsenden Kulturen waren neben Bakterienzellen von den obengenannten Dimensionen oft ganz kurze Individuen zu sehen, während unter ungünstigen Entwicklungsbedingungen lange, ungeteilte Fäden entstanden. Die Stäbchen schienen meist abgerundet, mitunter leicht kolbig aufgetrieben, manchesmal dagegen an beiden Enden spitz auslaufend, nach Art eines „Wetzsteines“ geformt. Sie lagen nebeneinander, hintereinander oder in Winkelstellung und bildeten gelegentlich ganz kurze Ketten.

2. Kulturelles Verhalten.

Die isolierten Bazillen wuchsen leicht auf allen gebräuchlichen Nährböden, am besten bei Brutofentemperatur und waren exquisit aerob.

Auf Agar entstanden schon am zweiten Tage nach der Züchtung längs des Impfstriches flache transparente, mattweißliche oder graue Kolonien, die mit der Zeit einen Stich ins Gelbliche annahmen. Die Konsistenz der Pilzrasen war eine zäh-schleimige; beim Versuche, dieselben mit der Platinöse abzuheben, bildete sich ein fadenähnliches Konglomerat fest aneinander haftender Bakterienleiber.

Das Kondenswasser war leicht diffus getrübt und zeigte Häutchenbildung.

Glyzerin-Zusatz zum Agar begünstigte das Wachstum in hohem Grade, so daß die Kulturen nicht nur schneller angingen, sondern sich auch bedeutend üppiger entwickelten.

Auf der Gelatine-Platte wuchsen kleine, unregelmäßigrundliche oder wellig gebuchtete Kolonien, durchscheinend, im auffallenden Lichte weißlich glänzend. Später wurden sie gelblich, im Zentrum krümelig, in der Peripherie gestrichelt.

Der Gelatine-Stich war ein grauer, perlschnurähnlicher, mattglänzender Faden ohne Verflüssigung des Nährsubstrates.

Die Bouillon wurde leicht getrübt, am Boden des Röhrchens bildete sich ein weißer schleimiger Satz, der nach einigen Tagen zu einer dicken, zähen, kohärenten Masse sich verdichtete, welche selbst durch heftiges Schütteln nicht verteilt werden konnte. Eigentümlich schleimige, zopfähnliche Filamente lösten sich nur langsam vom Grunde der Eprouvette, um rasch wieder zu Boden zu sinken.

Milch wurde mit neutraler Reaktion in 10—12 Tagen zur Gerinnung gebracht. Lackmus-Molke rötete sich durch das Bakterien-Wachstum, Lackmus-Mannit- und Lackmus-Milchzucker-Agar blieben unverändert.

Auf der Kartoffel entstand schon am zweiten Tage ein zarter, gelblicher, durchscheinender Überzug. Am Ende der

ersten Woche dunkelte er nach, wurde zuerst honiggelb, dann bernsteingelb, schließlich fast schwarz. Die Durchsichtigkeit des Rasens verlor sich, der gebildete dunkle Farbstoff diffundierte auch in den noch nicht bewachsenen Teil des Nährbodens und die ganze Kartoffel nahm einen bräunlichen Farbenton an.

Mußte das morphologische und kulturelle Verhalten dieses Mikroorganismus den Gedanken nahelegen, daß es sich um den Bazillus mallei handle, so wurde diese Vermutung durch den Tierversuch und die Agglutinationsprobe zur Gewißheit.

3. Tierversuch.

Zwei männliche Meerschweinchen erhielten je 2 *ccm* einer dichten Bazillenaufschwemmung in Kochsalzlösung oberhalb der Blase median in die Bauchhöhle injiziert. Nach drei Tagen wurde bei beiden Versuchstieren der Hodensack schmerzhaft, schwoll an und rötete sich. Die Volumszunahme des Skrotums war so mächtig, daß eine erhebliche Behinderung in der Fortbewegung eintrat. Beide Tiere wurden am achten Tage getötet und boten folgenden Sektionsbefund: Zwischen den beiden Blättern der Tunica vaginalis ein sulziges, zähes, schleimiges Exsudat, auf der Scheidenhaut des Hodens zahlreiche kleinste bis stecknadelkopfgroße, eitrige Knötchen. Im Hodenparenchym zerstreut nekrotische, abszeßähnliche Herde, welche mikroskopisch reichlich zerfallene Kerntrümmer von Leukozyten und spärlich gramnegative Bazillen enthielten. Kulturell ließen sich in dem affizierten Hoden auf Glyzerinagar-Platten nach 48 Stunden typische Kolonien des Bacillus mallei nachweisen.

Drei Meerschweinchen impfte ich in eine Hauttasche am Bauche mit je einer Platinöse einer dicht gewachsenen Kartoffelkultur. Sämtliche Impftiere bekamen nach acht Tagen an der Inokulationsstelle einen derben Knoten, der bald exulzerierte und in ein nekrotisches, von unterminierten Rändern begrenztes Geschwür sich umwandelte. Die Tiere magerten ab und wurden struppig. In der dritten Krankheitswoche schwollen ebenso wie bei den oben erwähnten, mit dem Gelenkseiter des Verstorbenen kutan infizierten Versuchstieren einzelne Extremitäten in der Gegend der Gelenke an. Es bildete sich eine spindelförmige, fungöse, periartikuläre Geschwulst, über welcher die Haut lividrot verfärbt war und welche die Fortbewegung in hohem Grade beeinträchtigte. Nach kurzer Zeit perforierte der Tumor an seiner Kuppe und es entleerte sich ein krümeliger, dickflüssiger Inhalt. Bei Kniegelenksempyemen blieben die Artikulationsflächen der längeren Röhrenknochen intakt; befiel





jedoch der Krankheitsprozeß eine Fußwurzel, so ging ein Teil der knöchernen Bestandteile zugrunde.

Am Ende der sechsten Krankheitswoche starben alle drei Versuchstiere unter den Zeichen des höchsten Marasmus. Bei der Obduktion fand ich die inneren Organe frei von pathologischen Veränderungen. Weder Lunge noch Milz von Knötchen durchsetzt. Nur ein Meerschweinchen hatte außerdem in der langen Rückenmuskulatur eine kirschkerngroße, mit nekrotischen Massen erfüllte Abszeßhöhle.

4. Agglutinationsprobe.

Die Agglutination der Kulturen nahm Herr Professor Schnürer im bakteriologischen Institute der Tierarzneihochschule vor. Der Versuch wurde mit einem hochwertigen Rotzserum („Bursche" Nr. 16.034) und meinem Stamme, sowie gleichzeitig als Kontrolle mit sicheren Rotzbazillen angestellt.

Rotserum Nr. 16.034 („Bursche").

Agglut.	Rotzbazillen	? Kultur
200	+	+
300	+	+
450	+	+
700	+	+
1000	+	+
1500	+	±
2000	+	—
2600	+	—

24./XI. 1912.

Die Tatsache, daß ein sicheres, hochwertiges Rotzserum die fraglichen Keime in einer Verdünnung 1:1000 vollständig und 1:1500 fast vollständig agglutinierte, ist ein Beweis für die Identität der isolierten Mikroorganismen mit den Malleus-Bazillen.

Auf Grund der mitgeteilten Befunde konnten wir nun in unserem Falle mit absoluter Sicherheit die Diagnose stellen: Multiple serpiginöse Rotzgeschwüre der Haut und des Unterhautzellgewebes mit metastatischen Eiterungen in einzelnen Röhrenknochen und in beiden Knie- und Sprunggelenken.

Einige Besonderheiten dieser gewiß seltenen und schwierig zu erkennenden Malleus-Infektion möchte ich noch besprechen. Zunächst muß es auffallen, daß das im Mai gewonnene Punktat des linken Kniegelenkes ebenso wie der im Juni aus dem linken Sprunggelenke aspirierte Eiter mikroskopisch und kulturell vollständig steril gefunden wurde. Doch diese relative Keimarmut ist gerade charakteristisch für die chronischen Formen des Rotzes; dieselben verhalten sich diesbezüglich ebenso wie die durch Tuberkulose bedingten Eiterungen. Die großen subkutanen Abszesse der Tuberkulose, welche klinisch und anatomisch gewiß mit diesen kolliquativen Prozessen bei Malleus eine



große Ähnlichkeit haben, sind ja auch außerordentlich arm an Bazillen und nur wenig infektiös. Dasselbe gilt von den Gelenksempyemen. Der bakteriologische Nachweis der Rotzbazillen glückte mir erst nach der Obduktion, weil mir eine genügende Menge Gelenksinhalt vorher nicht zur Verfügung stand.

Ferner ist eine so ausgebreitete Rotzinfektion der Haut und der Gelenke bei vollkommenem Freibleiben der Schleimhäute und der inneren Organe ein sehr seltener Befund. Affektionen der Knochen sind beim Menschen von Virchow (Osteomyelitis malleosa), Bollinger (Knotenbildung im Periost des Schädels), Eggeling (metastatische Affektion des zweiten Halswirbels). Nocard (Humerus), Tedeschi (Osteomyelitis der Tibia und Fibula) u. a. des öfteren beschrieben worden, doch waren in diesen Fällen meist auch die Schleimhäute und die inneren Organe ergriffen. Bei unserem Kranken drängte sich die Vermutung auf, daß die ausschließliche Prädilektion des Hautorganes und des Knochensystems nicht eine Ursache des Terrains, sondern vielmehr eine Eigenschaft des infizierenden Rotzbazillen-Stammes sein könnte. Diese Hypothese wurde durch das Tierexperiment bestätigt.

Sowohl der Gelenkseiter unseres Patienten als auch der aus demselben rein kultivierte Bazillus verursachte nach Impfung in eine Hauttasche beim Meerschweinchen eine Malleus-Infektion, die sich mit der am Menschen beobachteten fast vollständig deckte. Zuerst entstand am Orte des Einbruches eine Ulzeration, die nach kurzem Bestande sich spontan reinigte und dann vernarbte — eine Art Primäraffekt — hierauf kam es zu einer Dissemination des Virus, welches jedoch die inneren Organe frei ließ und in zahlreichen Gelenken sich festsetzte. Hier erzeugte es artikuläre und periartikuläre Entzündungsprozesse, welche, analog den am Menschen gesehenen, die knöchernen Bestandteile nur wenig in Mitleidenschaft zogen.

Ich hatte Gelegenheit, Herrn Hofrat Weichselbaum und Herrn Professor Schattenfroh meine Befunde zu demonstrieren und die genannten Forscher, sowie die Bakteriologen unserer Tierarzneihochschule — Herr Professor Hartel und Professor Schnürer — meinten übereinstimmend, daß Arthritiden und Periarthritiden beim tierischen Malleus nicht beschrieben wären. Nur Herr Professor Ghon (Prag) hatte die Liebenswürdigkeit mir mitzuteilen, daß er gelegentlich bei seinen Impftieren eine Gelenkseiterung beobachtet hätte. Der von mir isolierte Rotzbazillenstamm scheint demnach eine exquisite Avidität zu den Gelenken zu besitzen; dieselbe läßt sich jedoch nur nachweisen, wenn man beim



Impftier einen chronischen Rotz erzeugt, was am besten durch Einbringen minimaler Bazillenmengen in eine Hauttasche gelingt. Auch unser Patient dürfte sich auf eine ähnliche Weise infiziert haben, da wir bei ihm keine für Malleus charakteristischen Veränderungen im Munde oder in der Nase konstatieren konnten.

Der Befund, daß ein an sich schwach virulenter Rotzbazillenstamm multiple Polyarthritiden hervorrufen kann, ohne sonst innere Organe zu befallen, ist gewiß interessant und für den Rotz neu. Eine derartige, ich möchte sagen „arthrotrope Varietät“ des Bacillus mallei war bis jetzt unbekannt. Bei einer anderen, ebenso verbreiteten Tierseuche, dem Schweinerotlauf, existiert jedoch eine vollständige Analogie. Meist verläuft der Schweinerotlauf nach Art einer akuten Sepsis und führt rasch zum Tode. Anderseits wieder kennt man eine chronische Form dieser Erkrankung, die seltener letal endet und fast nur das Endokard und die Gelenke befällt. Auch in den pathologischen Produkten der letztgenannten Varietät lassen sich die Schweinerotlaufbazillen speziell in den Auflagerungen am Endokard leicht nachweisen.

Die chronische Polyarthritis malleosa wäre also den durch Schweinerotlauf bedingten Gelenksentzündungen an die Seite zu stellen.

Ergebnis.

Aus den Gelenksempyemen eines an chronischem Hautrotz erkrankten Patienten konnte ich einen Rotzbazillenstamm isolieren, der nach Impfung in eine Hauttasche beim Versuchstier dasselbe Krankheitsbild (serpiginöse Ulzera der Haut und multiple Gelenkseiterungen) hervorrief.

Es scheint also chronische Formen des Rotzes zu geben, die die inneren Organe und Schleimhäute frei lassen und in erster Linie Haut und Gelenke befallen. Das Tierexperiment zeigt, daß diese Polyarthritis malleosa durch eine „arthrotrope Varietät“ des Bacillus mallei verursacht werden dürfte.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXVIII.

1. Osteoperiostitis malleosa fibulae.

2. 10 Tage altes Rotzgeschwür der Meerschweinchens nach Impfung in eine Hauttasche (Bauchgegend).

3. 4*a*) 5*a*) Arthritis und Periarthritis malleosa, aufgetreten bei sämtlichen kutan geimpften Meerschweinchen 6 Wochen nach der Infektion.

4*b*) 5*b*) Normale Extremitäten gleich großer Meerschweinchen zum Vergleich.

Eingelaufen am 12. März, 1913.



Aus der dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin. (Dirig. Arzt: Prof. Dr. Buschke.)

Die Prognose der Vulvovaginitis gonorrhoica infantum.

Von Dr. **Mattissohn**, Assistenzarzt.

Ein Überblick über die große Literatur der Vulvovaginitis gonorrhoica bei kleinen Mädchen zeigt einen auffälligen Rückgang der Publikationen in den letzten 10—15 Jahren.

Es war naturgemäß, daß sich nach der Entdeckung des Gonokokkus durch Neisser i. J. 1879 und dem Nachweis seiner Spezifizität für den „Tripper" durch Bumm, Finger, Bockhart und viele andere das Interesse der Dermatologen und Pädiater auch dem relativ häufigen „weißen Fluß", der Leukorrhoe, bei kleinen Mädchen zuwandte. Es vergingen indessen einige Jahre bis zur ersten Publikation darüber. Der erste Autor, der auch im Ausfluß der Kinder mit Sicherheit den Gonokokkus gelegentlich einer fast allgemeinen Hausinfektion auf der Scharlachabteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg nachwies, war E. Fraenkel.[1])

Einen interessanten Einblick in die Geschichte dieses Kapitels der Medizin vor und nach der Entdeckung des Gonokokkus gibt uns die auch sonst recht kritische und ausführliche Arbeit Epsteins.[2]) Die Untersuchungen Fränkels, nach denen die in Vaginal- etc. Sekreten nachweisbaren Diplokokken mit dem Gonokokkus Neisseri identisch wären, fanden bald von sehr vielen anderen Seiten Bestätigung. Ich führe nur die ungefähr zu gleicher Zeit erfolgte Publikation von Widmark[3]) an; von späteren Autoren Dusch,[4]) Steinschneider,[5]) Czeri, Berggrün[6]) und Lemander. In der bereits vier Jahre nach der Entdeckung des Gonokokkus erschienenen Arbeit Potts[7]) ist auffälliger Weise von der gonorrh. Ätiologie der Vulvovaginitis infantum noch keine Rede. Gegenwärtig gilt wohl allgemein der Genokokkus als der einwandfreie Er-

---

[1]) Fraenkel. Virchow-Archiv Bd. XCIX. 1885.
[2]) Epstein. Über Vulvovaginitis gonorrh. bei kleinen Mädchen. Archiv für Derm. und Syph. Bd. XXIII. (Erg.) 1891. p. 3 ff.
[3]) Widmark. Einige Bemerkungen über gonorrh. Urethris. Ref. Jahrb. für Kinderheilkunde 1885. p. 210.
[4]) Dusch. Vortrg. Heidelberger Naturforscherversammlung. 1888.
[5]) Steinschneider-Galewsky. Untersuchung über Gonokokken. Archiv für Derm. und Syph. Bd. XXI. (Erg.) p. 170.
[6]) Berggrün. Bakteriol. Untersuchungen bei Vulv. vagin. kleinen Mädchen. Archiv für Kinderheilkunde. Bd. XV. 1893. p. 321 ff.
[7]) Pott. Ätiol. d. Vulvovagin. im Kindesalter. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. XIX. 1883. p. 71.



reger des „Trippers". In den 80er und 90er Jahren erschien dann eine Menge von Arbeiten über die vulvovaginitis infantum. Besonders die therapeutischen Vorschläge nehmen darin einen großen Raum ein.

Man kann wohl sagen, fast von jedem Krankenhause, das über ein größeres Material von Mädchen mit Urogenitalblennorhoe verfügt, liegen aus jener Zeit Publikationen vor. Im letzten Dezennium etwa erfolgte dann ein schon eingangs erwähnter gewisser Rückschlag. Das ist wohl der beste Beweis dafür, daß viel Neues über den Gegenstand nicht zu sagen war, und daß wir in dieser Spanne Zeit vor allem bei der Behandlung der Gonorrhoe von Mädchen nicht viel weiter gekommen sind, genau so wie bei der von Erwachsenen. Die Urogenitalblennorrhoe im Kindesalter ist leider eine „Crux" der Haut- und Kinderärzte geblieben.

Meine vorliegende Arbeit soll sich in der Hauptsache mit den Fragen beschäftigen:

Ist die Vulvovaginitis gonorrhoica infantum für die Dauer heilbar?

Sind in späteren Jahren, besonders von der Pubertät ab, noch irgendwelche Folgeerscheinungen mit Sicherheit nachweisbar?

Und unter welchen Bedingungen ist eine Heilung möglich?

Meinen Ausführungen liegt das Material der dermatologischen Abteilung des Rud. Virchow-Krankenhauses — dirig. Arzt Prof. Dr. Buschke — zu grunde.

Ich möchte zunächst einen Überblick über das Auftreten und den Verlauf der Vulvovaginitis auf unserer Station und über unsere Behandlungsmethoden geben.

Annähernd seit dem Bestehen des Krankenhauses vom 1. März 1907 bis Ende Feber 1913, also seit genau 6 Jahren, fanden auf unserer Abteilung 172 Mädchen wegen „Ausfluß" Aufnahme. Bei diesen konnten in 139 Fällen sichere Gonokokken festgestellt werden, also bei fast $81^0/_0$. Unsere Untersuchungen decken sich danach mit denen sehr vieler anderer Autoren, daß die überwiegend größere Zahl der Urogenitalblennorrhöen gonorrhoischer Ätiologie sind. (Widmark,[1]) Spaeth,[2]) Cahen-Brach ($90^0/_0$),[3]) Fischer,[4]) Henoch,[5])

[1]) Widmark. Archiv für Kinderheilkunde. 1886. Bd. VII. p. 1.

[2]) Spaeth-Hamburg. Zur Kenntnis der Vulvovaginit. im Kindesalter. Münchner med. Wochenschr. 1889. Nr. 36.

[3]) Cahen-Brach (Prag). Urogenitalblennorhoe kleiner Mädchen. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. XXXIV. 1892. p. 369 ff.

[4]) Fischer-Altona. Kindergonorrhoe. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 51. 1895.

[5]) Henoch. Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 1897. p. 632.

Francis-Huber,[1]) Dukelski (80%),[2]) Berkenheim-Moskau (75%),[3]) Welt-Kakels,[4]) Michalowitsch (75%),[5]) Sheffiel[6]) u. a.)

Die Zahl würde noch größer sein, wenn man die berechtigte Ansicht Buschkes[7]) vertritt, daß es sich bei blanden Katarrhen ohne nachweisbare Gonokokken oft um Rezidive von früheren Gonorrhöen handelt.

In zweifelhaften Fällen soll man den Fluor stets als gonorrhoisch ansehen, schon damit die Behandlung nicht lax genommen werde. (Woods.)[8])

Im Vaginal- und Urethralsekret von 33 Mädchen fanden sich bei täglichen Kontrolluntersuchungen 8—12 Tage lang nie intrazelluläre Diplokokken; auch Leukozyten waren meist nur spärlich vorhanden, wohl aber viel Scheiden- und Blasenepithelien, Schleim und von Bakterien in erster Reihe Kolistäbchen, Strepto- und Staphylokokken und Smegmabazillen. Bei 2 Säuglingen von 3 bzw. 4½ Monaten bestand eine geringgradige Absonderung von gelatinösem Schleim aus der Vulva, der von Epstein als „desquamativer Katarrh der Scheide" bezeichnete Krankheitsprozeß. Beide konnten schon nach wenigen Tagen als geheilt entlassen werden.

Der Nachweis der Gonokokken erfolgt auf unserer Abteilung stets mit dem Gramschen Färbeverfahren in der Originalmethode.

Schon mit Rücksicht darauf, daß die Erkrankung der Mädchen forensische Bedeutung erlangen kann, werden zum mindesten die ersten Untersuchungen mit dieser wohl allgemein als einwandfrei anerkannten Färbemethode ausgeführt. Ich will gleich hier erwähnen, daß aus dem gleichen Grunde auch stets ein Vermerk über die Intaktheit des Hymens oder etwaige Verletzungen in unserem Krankenjournal gemacht wird.

---

[1]) Huber. Ref. Jahrb. für Kinderheilk. Bd. XXXIII. 1891. p. 148.
[2]) F. Dukelski. Ref. Mon. f. Derm. 1903. Bd. XXXVII. p. 517.
[3]) Berkenheim. Refer. Archiv für Dermatol. und Syphilis 1904. Bd. LXVIII. p. 225.
[4]) Welt-Kakels. Ref. Arch. f. D. u. Syph. Bd. LXXV. p. 126.
[5]) Michalowitsch. Ref. Mon. f. Derm. 1906. Bd. XLII. p. 481.
[6]) Sheffield. Ref. Schmidts Jahrb. 1907. Bd. CCXCIV. p. 63.
[7]) Buschke. Über Vulvovaginit. infant. Ther. der Gegenwart. März 1902. p. 119 ff.
[8]) Woods. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 1903. Bd. LVIII. p. 328.

Gonokokkenkulturen legen wir nur in den vereinzelten Fällen an, wo das klinische Bild einer gonorrhoischen Affektion zu bestehen scheint, sich aber bei vielfachen Untersuchungen keine sicheren Gonokokken nachweisen lassen. Indes zu diesem diagnostischen Hilfsmittel brauchen wir nur recht selten zu greifen.

Das Sekret wird in der Morgenfrühe bald nach dem Aufstehen, wo es am reichlichsten ist, für die Untersuchung gewonnen. Größeren Mädchen wird das Anhalten des Nachturins nahegelegt. Ist der Ausfluß sehr stark, dick, gelbgrünlich, dann enthält er auch zumeist Gonokokken.

Bei allen frischen Fällen wird das Sekret von Anfang an, ganz gleich ob äußerliche Reizerscheinungen bestehen oder nicht, aus Vulva, Vagina, Urethra und Rektum entnommen und auf Objektträgern dünn ausgestrichen. Wegen der anatomischen Schwierigkeiten und der verständlichen Ungebärdigkeit der meisten Kinder bei Einführung von Instrumenten in die Vagina verzichten wir fast ständig auf die Untersuchung auch des Zervikalsekretes. Nur bei hartnäckigen, allen unseren therapeutischen Maßnahmen trotzenden Vulvovaginitiden gewinnen wir mit Zuhilfenahme des in ähnlicher Form auch von Gaßmann[1]) und Perrin[2]) empfohlenen Verfahrens — Einführen eines Urethroskoptubus von Oberländer-Valentine (25 bis 40 Charrière) und indirekte Beleuchtung des Zervix mit Stirnreflektor — auch Sekret der Uterusschleimhaut.

Das Alter unserer Patientinnen schwankt zwischen 3 Monaten und 13 Jahren. Vom 2. Lebensjahr ab bis zum 13. herauf sind alle Altersstufen in annähernd gleicher Prozentzahl vertreten. Allenfalls kann man die Kinder vom 3.—6. Lebensjahre als die am häufigsten infizierten bezeichnen. Sie sind in unserem Krankenmaterial mit 22% vertreten. Ein großer Teil unserer kleinen Patientinnen — nicht bei sämtlichen findet sich darüber in der Krankheitsgeschichte ein Vermerk, ich schätze aber $^1/_3$—$^2/_5$ — ist unehelich geboren. Zumeist

---

[1]) Gaßmann-Bern: Beteiligung des Endometr. bei der Vulvovag. gonorrh. Korr.-Bl. für Schweizer Ärzte. 1900 Nr. 18 und 1901 Nr. 11.

[2]) Perrin-Lausanne. Die Vulvovag. kleiner Mädchen. Allg. med. Zentral-Zeitung 1910 Nr. 52.

werden uns die Kinder aus der Häuslichkeit der Eltern zugeführt.

Nur ein Teil vorzugsweise der ganz kleinen Mädchen war vorher bei fremden Leuten als „Ziehkinder" untergebracht gewesen. Wesentliche äußerliche Unterschiede in der allgemeinen körperlichen Pflege der Kinder beider Kategorien oder in etwaiger größerer Vernachlässigung der Erkrankung sind uns nicht aufgefallen.

Die ärmlichen Bevölkerungsschichten Berlins stellen den Hauptteil unserer an Vulvovaginitis erkrankten Kinder. Es sind meist sonst gesunde, kräftige Mädchen, manche sind aber noch mit konstitutionellen Krankheiten — Rachitis, skrofulose Diathese und tuberkulöse Affektionen innerer und äußerer Organe — behaftete Geschöpfe, die fast alle unter den denkbar ungünstigsten sozialen und hygienischen Bedingungen ihre Jugend verbringen. Wegen dieser traurigen Verhältnisse sind die kleinen Mädchen der unbemittelten Kreise ungemein häufiger gonorrhoisch infiziert als die Bessersituierten, wo die Ansteckungsquelle meist bei kranken Dienstboten oder Erzieherinnen, welche die Kinder in ihr Bett nehmen, selten durch Übertragung seitens der Eltern oder durch Benützung ungenügend gesäuberter Badewannen u. dgl. zu suchen ist. Es ist oft nicht möglich, ein sicheres Bild über die Häuslichkeit der Eltern unserer kleinen Patientinnen zu gewinnen, da aus einem begreiflichen Schamgefühl heraus verschleierte, manchmal vielleicht auch umgekehrt wieder übertriebene Angaben gemacht werden. Ich kann aber wohl mit Bestimmtheit sagen, daß in den allermeisten Fällen das Wohnungselend indirekt für die Ansteckung der kleinen Mädchen verantwortlich zu machen ist. Denn durch die Notwendigkeit des Zusammenschlafens derselben mit tripperkranken Eltern, besonders Müttern, oder mit älteren Schwestern, häufig genug auch mit infizierten männlichen oder weiblichen Schlafstelleninhabern — das sogenannte Schlafgängerwesen und die Dirnenbeherbung spielen in Berlin eine große Rolle — wird der Übertragungsmöglichkeit Tor und Tür geöffnet. Die Infektionen kommen entweder durch direkten Kontakt mit der nach Currier[1]) für

[1]) Currier. Ref. Arch. f. D. u. Syph. Bd. XXI. 1889. p. 862/63.

Gonokokken sehr empfänglichen kindlichen Vaginalschleimhaut bei versuchtem Sexualakt oder unabsichtlich im Schlaf, endlich durch mit gonokokkenhaltigem Sekret beschmutzte Bett- und Leibwäsche zustande. Seltener ist die Erkrankung durch Benützung der gleichen Klosetts und Nachtgeschirre — in solchen Fällen sind gelegentlich mehrere Geschwister in der gleichen Familie infiziert — derselben Badewannen-Schwämme u. dgl. bedingt.

Durch ähnliche Mißstände hervorgerufene gonorrhoische Endemien, wie sie besonders häufig in den letzten Dezennien des vorigen Jahrhunderts, aber leider auch jetzt noch bisweilen in geschlossenen Instituten, wie Irren-, Idioten- und Erziehungsanstalten, Krippen, Säuglings-, Kinderheimen usw. vorkommen, sind nicht zu unserer Beobachtung gekommen. Alle 22 Mädchen, die aus solchen Instituten stammten, wurden uns einzeln überwiesen, und niemals ließ sich eine gegenseitige Übertragung der Krankheit nachweisen. Gerade bei diesen Kindern handelte es sich relativ oft (9 mal) um nicht-gonorrh. Urogenitalfluor. 4 mal soll der Ausfluß schon bei der Aufnahme in diesen Anstalten vorhanden gewesen sein. In den übrigen Fällen ist die Ätiologie unaufgeklärt geblieben.

Über große Epi- und Endemien berichten: Lennander,[1]) Suchard[2]) (2 Endemien von 12 bzw. 8 skrophulösen Mädchen in der Schweizer Schwefeltherme Lavey), Ollivier[3]) (18 Hausinfektionen durch Badeschwämme und Nachtgeschirre), Skutsch-Posen[4]) (236 Infektionen durch Soolbäder), Weill und Barjon[5]) (25 Infektionen durch Fieberthermometer in den Lyoner Kinderkliniken), Sheffield[6]) (65 Infektionen im Waisenasyl durch Badewannen), Pipping-Helsingfor[7]) (4 Infektionen durch Unachtsamkeit von Wärterinnen), Veillon und Hallé[8]) (25 Inf. durch Fieberthermometer), Emmet Holt[9]) (172 Anstaltsinfektionen), Harmsen[10]) (20 Infektionen auf dem Keuchhusten-Pavillon des Eppen-

[1]) Lennander. Ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. XXV. 1886. p. 156.
[2]) Suchard. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. XXIX. 1888. p. 105.
[3]) Ollivier. Ref. Schmidts Jahrb. 1889. Bd. CCXXI. p. 39.
[4]) Skutsch. Inaug.-Dissert. Jena 1891.
[5]) Weill und Barjon. Ref. Virchow-Hirsch. 1895. II. T. p. 702.
[6]) Sheffield. Ref. Mon. f. Derm. Bd. XXIV. 1897. p. 547.
[7]) Pipping. Ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. XLV. 1897. p. 384.
[8]) Veillon und Hallé. Ref. Archiv für Dermatol. und Syphilis. Bd. XXXIX. 1897. p. 435.
[9]) Emmet Holt. Ref. Virchow-Hirsch. 1905. II. T. p. 822.
[10]) Harmson. Endemie v. Colpitis gonorrh. Zeitschr. f. Hyg. etc. Bd. LIII. 1906. p. 89.

dorfer Krankenhauses, Hamburg, Cotton[1]) (Hospitalepidemie von 19 Mädchen) und andere.

Seit der Kenntnis der Kontagiosität des Gonokokkenvirus sind solche Masseninfektionen glücklicherweise eine Seltenheit geworden, da mit Fluor und verdächtigen Augenerkrankungen behaftete Kinder in den Anstalten streng isoliert oder zur Beobachtung und eventuellen Behandlung den Spezialkrankenabteilungen zugeschickt werden.

Das gilt besonders für die modernen Kinder- und Augenkliniken, wo für derartige Patienten separate Zimmer und Behandlungsräume mit eigenem, gut instruierten Personal eingerichtet sind.

Mit Sicherheit war nur in 2 Fällen, bei einem 11 und einem 13jährigen Kinde die Infektion durch Notzucht zustande gekommen. Bei beiden, übrigens schon gut entwickelten Mädchen, bestanden größere Zerstörungen des Hymens.

Geringere Einrisse an denselben, vielleicht durch Stuprumversuche haben wir 10 mal beobachtet. Ich möchte dabei bemerken, daß kleinere, bisweilen sogar blutige Verletzungen daselbst sehr oft durch Masturbation seitens der kleinen Patientinnen wegen der entzündlichen Reizerscheinungen am Scheideneingang oder zur Selbstbefriedigung veranlaßt sind.

Gelegentlich sieht man auch nur durch Onanie entstandene Erweiterungen des Hymenalringes. Eine Immissio penis ist nur mit den schwersten Verletzungen der äußeren Genitalien (Dammrissen etc.) möglich. — Der Frage, ob alle angeblich durch Kontakt mit kranken, männlichen Genitalien entstandenen Urogenitalblennorhöen bei kleinen Mädchen wirklich auf diesem Wege hervorgerufen sind, muß man oft sehr skeptisch gegenüberstehen. Denn bisweilen werden von Angehörigen der Kinder Sittlichkeitsattentate zu erpresserischen und anderen unlauteren Zwecken erdichtet. Und die Angaben der Kinder selbst, die wir nur dann befragen, wenn die anamnestischen Daten der Angehörigen versagen oder überhaupt fehlen, sind sehr oft voll der größten Widersprüche und

[1]) Cotton. Ref. Arch. f. Kinderh. 1908. Bd. XLVII. p. 428.

phantastischer Übertreibungen und daher sehr cum grano salis zu verwerten.

Man wird deshalb bei „Sachverständigen-Gutachten“ vor Gericht richtig verfahren, darauf hinzuweisen, daß nicht alle Hymenaleinrisse durch Stuprum oder richtiger Stuprumversuche entstanden sind. Nur bei großen Zerstörungen des Hymens und besonders wenn noch andere schwere äußere Läsionen in der Umgebung bestehen, wird man mit Sicherheit von „Notzucht“ sprechen können.

Gelegentlich wird wohl auch eine indirekte Übertragung des Krankheitsprozesses beim Spielen von tripperkranken mit gesunden Kindern durch Berührung der Genitalien und vielleicht nachfolgende Masturbation erfolgen.

Aus allem Vorhergegangenen ist es nicht möglich, sichere zahlenmäßige Angaben über die Ätiologie bei der Vulvovaginitis infantum zu machen. Alle Ziffern wären wegen der sehr häufig unrichtigen Anamnesen ungenau.

Die nichtgonorrhoische Vulvovaginitis, die wir, wie bereits in einem früheren Abschnitt angeführt, in 33 Fällen beobachtet haben, wird meist durch andere Bakterien hervorgerufen; in erster Reihe durch Koli-Stäbchen, die besonders bei unsauber gehaltenen Mädchen der ersten Lebensjahre leicht vom Kot aus in die Vulva und die Vagina gelangen, seltener durch Strepto- und Staphylokokken oder auch durch Saprophyten, schließlich durch den Oxyuris vermicularis. (Parasitäre Vulvovaginitis.) Die letztere Entstehungsursache, die neben anderen Spaeth mehrfach sah, haben wir mit Sicherheit nie nachweisen können.

Gelegentlich sind auch Fremdkörper (Steinchen und ähnliche, die mit Absicht oder durch Unvorsichtigkeit beim Spielen in die Scheide hereingeraten sind) ätiologische Momente. [Traumatische Vulvovaginitis.]

Ganz kurz möchte ich auch die Frage eines eventuellen Konnoxes zwischen Gonokokken und Chlamydozoen (Trachomerreger?) streifen.

Als im Jahre 1909 Heymann[1]) mit der Behauptung

---

[1]) Heymann. Über die Trachomkörperchen. Deutsche medizin. Wochenschrift 1909. Nr. 39.

auftrat, die Prowazek-Halberstädterschen[1]) Trachomkörperchen — endozelluläre kappenförmige körnchenerfüllte nach Giemsa färbbare Körperchen — fänden sich nicht allein beim Trachom, sondern auch bei der Blennorrhoe, hat Buschke an einer größeren Untersuchungsreihe von Vulvovaginitis infantum Nachprüfungen gemacht und einmal dabei trachomähnliche Gebilde gefunden. Es ist möglich, daß die von Lindner[2]) angenommene „trachomatöse Urethritis" (sehr chronisch, nur mit Kupfersalzen zu beeinflussen) zu Recht besteht.

In allen diesen Formen bestehen mehr oder weniger heftige Reizerscheinungen an den äußeren Genitalien, die oft sekundär die Kinder zur Masturbation verleiten. Die Urethra ist dabei in ganz vereinzelten Fällen vorübergehend mitbeteiligt.

Der Verlauf bei allen diesen „katarrhalischen Vulvovaginitiden" ist erheblich günstiger und kürzer als beim gonorrhoischen Prozeß. (Spaeth und andere.) Unter Bor- oder Liqu. alum. acet. -Umschlägen und -Ausspülungen oder anderen milden Adstringentien (Kamilleninfusen, schwachen Alaunlösungen etc.) und Trockenhaltung der Vulva durch häufiges Pudern erfolgt meist Heilung in 2—4 Wochen. Freilich erlebt man auch hier bisweilen Rezidive.

Den Beobachtungen Vigevanis und Casarinis,[3]) daß zwischen der gonorrhoischen und nichtgonorrhoischen Form klinisch keine Unterschiede bestehen, können wir uns nach unseren Erfahrungen nicht anschließen. Für eine Reihe von Fällen mögen sie ihre Richtigkeit haben. Aber meist verläuft der nichtgonorrhoische Scheidenkatarrh weniger chronisch. Schon dadurch allein ist die Prognose besser zu stellen.

Bei sehr heruntergekommenen schwächlichen skrofulösen und anämischen Individuen und bei Rekonvaleszenten nach Scharlach und Masern besteht mitunter eine stärkere schleimige Sekretion bis zu wirklichem „Schleimfluß", der neben

[1]) Halberstädter u. Prowazek. Zur Ätiol. d. Trachons. Deutsche med. Wochenschrift 1907. Nr. 32.
[2]) Lindner. Über den Stand der Trachomforschung. Wiener klin. Wochenschrift 1909. Nr. 50.
[3]) Vigevani und Casarini. Ref. Monatsh. für Dermatol. 1899. Bd. XXIX. p. 94.



dem Schleim meist nur Epithelien und eine Flora der verschiedensten Bakterien enthält. Dieser „weiße Fluß" verschwindet mitunter schon nach einigen Wochen, nicht zu selten erstreckt er sich aber mit oder ohne Intervalle auf Monate bis selbst Jahre und selbst dann besteht immer noch die Gefahr des Rezidivierens. Eine lokale Therapie erübrigt sich dabei fast ausnahmslos. Im Vordergrunde steht die Allgemeinbehandlung. Roborierende Diät, unterstützt durch Soolbäder, Lebertran, Eisenpräparate usw. führen noch am ehesten zum Ziel. Bei Bemittelten kann man einen Aufenthalt an der Ostsee oder in waldreicher Gegend neben den diätetischen Maßnahmen vorschlagen.

Wie bei der nichtgonorrhoischen Vulvovaginitis sind auch bei der gonorrhoischen die subjektiven Beschwerden der kleinen Mädchen meist gering. Es wird bisweilen, und zwar fast ausnahmslos nur in den ersten Tagen bis Wochen über Juckreiz und Brennen am Scheideneingang und beim Urinieren und über Schmerzen beim Gehen und Sitzen durch den mechanischen Reiz seitens der Kleidung geklagt. Meist werden die Angehörigen aber erst durch „gelbe Flecken" in der Leibwäsche auf den Ausfluß der Mädchen aufmerksam.

Die Dauer des Bestehens der Infektion läßt sich nicht immer mit Sicherheit angeben. Wir bekommen die Kinder angeblich fast ausnahmslos in den ersten Krankheitswochen zur Behandlung, falls nicht schon vorher traktierte Rezidive in Frage kommen. — Ob häufig, wie Epstein annimmt, die Infektion schon während des Partus von gonorrhoischen Müttern her eintritt und sich nur erst später bemerkbar macht, ist sehr zweifelhaft. Immerhin wird man seinem Vorschlage folgend gut daran tun, bei neugeborenen Mädchen Gonorhoe-verdächtiger Mütter prophylaktisch des Credésche Verfahren mit einigen Tropfen einer 2% Arg. nitr. Lösung auch auf die Vulva auszudehnen und außerdem dem ersten Bade etwas Kal. permang. zuzusetzen.

Das sich uns bietende objektive Krankheitsbild ist fast immer das gleiche. Es besteht starke entzündliche Schwellung und infolgedessen lebhafte Empfindlichkeit der

ganzen Vulva. Die Nischen zwischen den kleinen und großen Labien und deren Innenflächen selbst, ferner die Genitokruralbengen sind meist mit eingetrocknetem, gelblich-grünem Sekret bedeckt. Die Klitoris ist gerötet. Gelegentlich bestehen durch Kratzen entstandene, kleine oberflächliche Erosionen an den äußeren Genitalien, ferner bisweilen intertriginöse Ekzeme, vereinzelte spitze Kondylome usw. Auch das orific. urethrae extern. ist erheblich entzündet. Es gelingt sehr oft, durch Druck vom Rektum aus eiteriges Sekret aus der Harnröhre zu exprimieren.

In fast allen Fällen unseres Krankenmaterials ist neben der Vulva und Vagina, die wohl fast immer die ersten Lokalisationen für den Gonokokkus darstellen, auch die Urethra mitbeteiligt. Nur in 2 Fällen war und blieb die Harnröhre dauernd gonokokkenfrei. Zumeist gelingt es uns bei den späteren Sekretabnahmen Gonokokken nachzuweisen, wenn anfangs der Befund in der Urethra negativ war.

Isolierte Urethritis haben wir bei Kindern im Gegensatz zu der Gonorrhoe Erwachsener nie beobachtet. — Die Behauptung älterer Autoren (Swediaur, Hourmann, Winkel, Zeissl), die eine gonorrhoische Infektion der Urethra negieren, ist durch Steinschneider, Bumm, Widmark, Prochownik, Spaeth und andere längst widerlegt.[1])

Über unsere Indikation der Untersuchung des Zervikalsekrets sprach ich bereits an einer früheren Stelle. Wir entnehmen es nur bei monatelangem Bestehen der Krankheit. Dabei ist es uns aber nie gelungen, Gonokokken festzustellen, wohl aber 5 mal reichlich Leukozyten und Schleim.

Bezüglich der Mitinfektion auch der Uterusschleimhaut gehen die Meinungen der Autoren auseinander. Nach Marfan, Woods, Goedhart[2]) (unter 18 langdauernden Vulvovaginitis. 7 mal Zervix + Gk.), Perrin (Zervix fast stets + Gk., von da aus immer wieder Reinfektionen) und Dind[3]) ist die Zervix sehr häufig mitbeteiligt, nach Gaßmann und Jung[4]) nur ganz ausnahmsweise. (Je 1 mal positiver Ausfall.) Die ent-

[1]) cf. Arbeit von Cahen-Brach.
[2]) Goedhart. Ref. Jahrb. d. Kinderh. Bd. LXXV. p. 658.
[3]) Dind. cf. Jaddassohn. (Deutsche Klinik).
[4]) Jung. Zentralblatt für Gynäkol. 1904. Nr. 33. p. 991.



gegengesetzte Ansicht, zu der auch wir uns bekennen, vertreten Buschke, Fischer, Spaeth („die Virginität ist ein Schutz gegen die Infektion des Uterus"), Cahen-Brach und andere.

Von einer Zervixbehandlung wird man wohl besser auch bei positivem Befund Abstand nehmen. Jedenfalls sind wir bei der Gonorrhoe Erwachsener zu der Überzeugung gekommen, daß es wegen der geringeren Gefahr des Aszendierens günstiger ist, die Zervix überhaupt nicht zu behandeln. Einzig und allein bei Erosionen etc. geben wir 10% Ichthyol-Glyzerin Tampons. Im übrigen warnt beispielsweise Goedhart aus dem gleichen angeführten Grunde auch vor der Zervixbehandlung bei Jugendlichen.

Entsprechend unserem negativen Gonokokkenbefund im Uterussekret konnten wir auch ganz sichere Adnexerkrankungen niemals feststellen. 6 mal wurde über Schmerzen, die streng in einer Bauchhälfte lokalisiert waren, 1—2—3 Tage lang geklagt, die möglicher Weise auf leichte entzündliche Adnexveränderungen zu beziehen sind. Rektal haben wir nie einen sicheren Befund erheben können. Es bestand in allen diesen Fällen meist einseitige Druckempfindlichkeit des Abdomens. Mitunter waren dabei Temperaturerhöhungen bis 38·5° vorhanden. — Häufige Salpingitis sah unter anderen Cnopf.[1])

Peritoneale Reizerscheinungen bei der Urethrogenitalblennorrhoe, wie sie von vielen Autoren (Henoch, Marfan,[2]) Dubreuilh,[3]) Francis Huber, Steven,[4]) Hatfield,[5]) Compy,[6]) Northrup,[7]) Welt-Kakels) beschrieben sind, beobachteten wir niemals.

Auch zu der gefährlichsten, mitunter letal verlaufenden, glücklicher Weise sehr seltenen Komplikation mit allgemeiner gonorrhoischer Sepsis (diffuse eiterige Peritonitis, Endo-

---

[1]) Cnopf. Über Gonorrh. im Kindesalter. Münchner medizinische Wochenschrift 1898. Nr. 36.

[2]) Marfan. Ref. Arch. f. Kinderh. 1900. Bd. XXVIII. p. 422.

[3]) Dubreuilh. Ref. Mon. f. Derm. 1906. Bd. XLII. p. 485.

[4]) Steven. Ref. Jahrb. d. Kinderh. 1893. Bd. XXXV. p. 265.

[5]) Hatfield. Ref. Jahrb. d. Kinderh. 1893. Bd. XXXV.

[6]) Compy. Ref. Jahrbuch d. Kinderh. 1901. Bd. LV. p. 499 (acht eigene Fälle).

[7]) Northrup. Ref. Jahrb. d. Kinderheilkunde 1904.

karditis, Pleuritis, Pyosalpinx etc.) kam es bei unseren Patientinnen nie. Beobachtungen darüber liegen vor von Comby, Marfan, Lovèn,[1]) Rist[2],) Welander, Putnam und anderen.

Infektionen der Bartholinischen Drüsen mit Sekretstauungen im Ausführungsgang (Pseudoabszesse) zu konstatieren, hatten wir 6 mal Gelegenheit, und zwar stets einseitig. Zu einer echten Abszedierung der Drüse kam es einmal. In diesem Falle mußte eine Inzision vorgenommen werden. In allen anderen gingen die irritativen Erscheinungen bei Bettruhe unter kühlen Liq. alum. acet.-Umschlägen in kurzer Zeit vollständig zurück. — Fischer sah die Mitaffektion der Bartholinischen Drüsen im Altoner Kinderspital in $^1/_3$ aller Fälle, dabei 1 mal typische Abszedierung; auch Dukelskikiew und Welt-Kakels beobachteten sie öfters.

Einen großen Raum in der Literatur nehmen die Mitteilungen über Gelenkerkrankungen bei der Urogenitalblennorrhoe ein. In jeder der bisher angeführten Arbeiten ist diese Komplikation erwähnt und meist auch an der Hand eigener Beobachtungen beleuchtet. Sie weichen im wesentlichen nicht von einander ab. Von noch nicht genannten Autoren führe ich außerdem an: Guinon, Lop, Bédère, Koplik,[3]) Wolff,[4]) Seiffert[5]), Martin und Lydston mit wenigen Fällen, ferner Vignandou[6]) (23 Gelenkaffektionen), Kimball[7]) (10 gonorrhoische Arthritiden) und Marfan (Zusammenstellung von 30 Literaturfällen und 2 eigenen.)

Bei unserem Krankenmaterial sind Metastasen an den Gelenken und Sehnenscheiden relativ häufig. Es handelte sich stets um Monarthritiden. Wir sahen:

2 mal einseitige Kniegelenksentzündung,
1 „ „ Handgelenksentzündung,
1 „ „ gon. Tendovaginitis d. l. Hand,
1 „ „ multiple Tendovaginitis

gonorrhoica am r. Fußrücken und Malleol. ext. und 2 mal Hüft-

[1]) Lovèn. Ref, Jahrb. d. Kinderh. 1887. Bd. XXVI.
[2]) Rist. Ref. Arch. der Kinderh. 1906. Bd. XLIV. p. 238.
[3]) Koplik. Ref. Arch. f. Kinderh. Bd. XV. 1893.
[4]) Wolff. Münch. med. Wochenschrift 1896. Nr. 8.
[5]) Seiffert. Jahrb. d. Kinderh. Bd. XLII. 1896. p. 18 ff.
[6]) Vignandou. Ref. d. Kinderh. Bd. XLV. 1897. p. 335.
[7]) Kimball. Ref. d. Kinderheilk. 1907.

gelenksschmerzen bei Vulvovaginitis gonorrh. ohne sicheren objektiven Befund an den Gelenken selbst. Ich will hier gleich vorweg nehmen, daß in allen unseren Fällen die Heilung der erkrankten Gelenke und Sehnenscheiden viel rascher vonstatten ging als bei Erwachsenen. Die Dauer betrug durchschnittlich 2—3 Wochen. Über ähnliche günstige Resultate berichtet Marfan. Selbst bei den größten entzündlichen Gelenkergüssen war fast nie höheres Fieber vorhanden und es erfolgte stets eine vollständige Restitutio ad integrum ohne irgendwelche Bewegungseinschränkungen. Die Behandlung geschieht bei uns durch Fixation der erkrankten Gelenke, solange Ergüsse vorhanden sind, Heißluft 2—4 Stunden täglich (mit elektr. Glühlichtkasten), lokalen Jodvasogen- und anderen Pinselungen zur Resorption und innerlicher Verabreichung von Antipyreticis (einige Tage lang).

Erheblich seltener als in anderen Krankenanstalten war bei unserem Material die Mitbeteiligung des Rektums Obwohl wir dasselbe stets mehreremale untersuchen und bei stärkerem Fluor, der ja naturgemäß über den Damm ins Rektum herabrieselt, besonders scharf daselbst auf Gonorrhoe fahnden, haben wir im Gegensatz z. B. zu der Herxheimerschen[1]) Abteilung in Frankfurt a./M., wo bei 20% von Vulvovaginitis auch Rektalgonorrhoe festgestellt wurde, nur 5 mal positiven Gk.-Befund gehabt. Unter Sorge für täglichen, reichlichen, nicht zu festen Stuhlgang, Darmspülungen mit den später zu besprechenden Adstringentien und zeitweiliger Verabreichung kalmierender Mittel (Belladonna Morphium- und Ichthyol-Belladonna-Suppositorien) trat eine Heilung in 3 bis 4 Wochen ein. Die subjektiven Beschwerden (Stuhldrang, Brennen im After) sind übrigens dabei gering. Andere Autoren, die über Rektalgonorrhoe berichten, sind Sheffield u. Scheuer.[2])

Auch gonorrhoische Zystitis und Pyelitis sahen wir niemals. Beobachtungen darüber existieren von Berger[3]) und Noguès[4]).

---

[1]) Flügel. Rektalgonorrhoe bei Vulvovaginitis infant. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 12.

[2]) Scheuer. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 18.

[3]) Berger. Ref. Monatsh. f. Derm. Bd. XII. 1891. p. 162.

[4]) Noguès. Ref. ebenda, Bd. XXXI, 1900 (kompliz. mit Urog.-Tbc.)

Übertragung des Trippervirus auf die Augen ereignete sich auf unserer Station nicht. Kleinen Kindern werden zu deren Verhütung die Hände an dem Bettrahmen festgebunden, größeren peinlichste Sauberkeit nahegelegt. Dem Personal ist es eingeschärft, besonders häufig diesen kleinen Mädchen die Hände zu waschen. Mit Urogenital- und Augenblennorrhoe gleichzeitig eingeliefert wurden nur 2 Kinder, darunter ein Säugling, der daneben noch sichere Zeichen einer kongenitalen Lues bot und nach kurzer Zeit an den Folgen seiner hochgradigen Atrophie starb.

Auch serovaskuläre Konjunktivitis (endogene Gonokokken-Infektion), wie wir sie gelegentlich bei der Gonorrhoe erwachsener Männer sehen, haben wir bei Kindern nicht beobachtet.

Schwellung von regionären Lymphdrüsen (Leistenbeugen) bestand 10 mal und ging unter Hg-Pflastermull in kurzer Zeit zurück. In keinem Fall kam es zu einer Abszedierung (Bubo).

Phlegmonöse Vulvitis, wie sie nach Marfan vorkommen soll, erlebten wir nie.

Bei einem Kinde sahen wir aphthöse Ulzera auf den Labia majora, die unter Dermatol, 5% Argentumpinselungen und indifferenten Salben heilten.

Die Dauer der Vulvovaginitis gonorrhoica bis zu ihrer Heilung schwankte zwischen 95 Tagen bis fast 11 Monaten, durchschnittlich betrug sie 5—6 Monate. Sie ist demnach sehr beträchtlich. Wir verfahren bei unserer Behandlung in der Weise, daß wir nach dem ersten Fehlen von Gonokokken in der Scheide und der Harnröhre, was durchschnittlich in $2^1/_2$—4 Wochen zu erfolgen pflegt, wochen- bis monatelang die Therapie in etwas abgeschwächter Form fortsetzen unter wöchentlicher 1—2 maliger Sekretabnahme. Als ein gewisser Maßstab dient uns ein noch etwa bestehender Reizzustand der äußeren Genitalien. Ist nach weiteren 6—10 Wochen das Sekret frei von Gonokokken und ohne viel Eiter, so setzen wir die Behandlung aus. Bleiben dann bei täglicher Untersuchung 10—14 Tage lang die an verschiedenen Stellen entnommenen Sekrete gonokokkenfrei und tritt keine stärkere Ent-



zündung der Vulva auf, so betrachten wir den Krankheitsprozeß als wahrscheinlich geheilt. Das Geringerwerden oder fast gänzliche Aufhören der Sekretion allein ist im übrigen kein Maßstab für die Heilung.

Bei erneutem Auftreten von Gonokokken im Sekret wiederholen wir das frühere Heilverfahren energischer, eventuell mit anderen Mitteln und in stärkeren Konkentrationen und lassen nach mehrwöchigem negativen Gonokokkenausfall immer wieder Pausen eintreten, in denen nur das Sekret im vorigen Sinne zirka 2 Wochen lang täglich untersucht wird.

Leider erleben wir selbst bei unserer langen und energischen Behandlung häufiger Rezidive, indem uns einige Tage bis Wochen nach der Entlassung die scheinbar geheilten Kinder wieder mit starkem, gonokokkenhaltigen Fluor ins Krankenhaus zurückgebracht werden. Eine Neuinfektion ist meist auszuschließen. Wir machen daher die Angehörigen bei der Abholung der Kinder stets auf Rückfälle aufmerksam und empfehlen, sie uns alle 1—2 Wochen zur Kontrolluntersuchung vorzustellen, was in einzelnen Fällen auch geschieht. Stets klären wir auch die Mütter der Kinder über die Schwere und Infektiosität der Krankheit auf. Nach alledem scheint mir der Bericht mancher Autoren (Martin-Philadelphia,[1]) Siebert [nach 4 Wochen mit $^1/_2$—1% Protargol], Cotton [2—4 Wochen mit 10% Protargolglyzerin], Berkenheim [„meist nur einige Wochen"]), die Dauerheilungen schon nach 2—4 Wochen gesehen haben wollen, sehr zweifelhaft. Denn unsere Behandlung, die im wesentlichen mit denselben Mitteln arbeitet, wird von geschultem Personal exakt durchgeführt. Von sehr vielen anderen Seiten wird unsere Ansicht über die lange Dauer der Vulvovaginitis gonorhoica infant. geteilt. Ich führe nur an Epstein, Currier,[2]) Rocacz,[3]) Trenwith,[4]) Heubner,[5]) Spaeth (2—7$^1/_2$ Monate), Nicolaysen[6]), Rudski[7]), (3—5 Monate), Welt-

[1]) Martin (Philadelphia). Ref. Monatsh. f. Derm. Bd. XVII. 1893. p. 643.
[2]) Currier. Vulvovaginitis in children. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. XXI. 1889. p. 862/63.
[3]) Rocacz. Ref. Monatsh. f. Dermatol. Bd. XV. 1894. p. 455.
[4]) Trenwith (New-York). Ref. ebenda. Bd. XLII. 1906. p. 484.
[5]) Heubner. Lehrb. d. Kinderheilk. 1906. II. Bd. p. 502 ff.
[6]) Nicolaysen (Christiania). Ref. Schmidts Jahrb. Bd. CCLXIV. 1899. p. 208.
[7]) Rudski. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXXII. 1904. p. 300.

Kakels,[1]) Cahen-Brach ($1^1/_4$—7 Monate, bisweilen Jahre mit latenten Stadien).

Jadassohn sagt beispielsweise im Kapitel „Behandlung der akuten Gonorrhoe" in der Deutschen Klinik 1905. p. 273 ff.: „er stehe der Vulvovaginitis infantum sehr skeptisch und pessimistisch gegenüber. Sie bringe den behandelnden Arzt durch die vielen Rezidive fast zur Verzweiflung."

Bezüglich der Frage, ob man die Urogenitalblennorrhoe im Kindesalter energisch behandeln oder sich abwartend verhalten solle, stehen die meisten Autoren auf dem erstgenannten Standpunkte, wenn auch eine Spontanheilung nicht ausgeschlossen ist. Heubner und Jadassohn warnen direkt vor exspektativem Verhalten, und wir schließen uns nach unseren Erfahrungen dieser Ansicht entschieden an.

Der Verlauf der Erkrankung ist, von den früher erwähnten Komplikationen abgesehen, annähernd fast immer der gleiche. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen (entzündliche Schwellung der äußeren Genitalien, bisweilen auch Harnbeschwerden etc.) bleibt monatelang ein mittelmäßiger chronischer Reizzustand im Gegensatz zu der Gonorrhoe bei Frauen und älteren Mädchen bestehen, bei denen im chronischen Stadium äußere Merkmale sehr oft vermißt werden. Die etwa vorhanden gewesenen subjektiven Beschwerden hören nach längstens 2—3 Wochen auf.

Die Vulva ist relativ am frühesten gonokokkenfrei. In der Urethra und Vagina findet man Gonokokken meist gleich lange Zeit. Bei der engen Nachbarschaft beider wird wohl stets bei scheinbarer Heilung des einen oder des anderen Teiles des Urogenitaltraktus eine Neuinfektion erfolgen, so daß man nur schwer sagen kann, wo zuerst die Heilung eintritt. Jedenfalls wird auf unserer Abteilung ohne Rücksicht auf den Gonokokkenbefund stets neben der Vulva und Vagina auch die Urethra behandelt.

Unsere Therapie ist im Laufe der 6 Jahre zahlreichen Wandlungen unterworfen gewesen. Nicht im Grundprinzip; denn wir haben dauernd die antiseptische Behandlung beibehalten.

---

[1]) Welt-Kakels. Ref. ebenda. Bd. LXXV. p. 126.

Eine große Zahl der Silbereiweißpräparate, die in den letzten Jahren in den Handel kamen, haben wir allein oder kombiniert mit anderen zu Ausspülungen verwandt. Ich erwähne das Protargol (Siebert)[1]) und Argonin in Lösungen von $^1/_4$—$1^0/_0$, Albargin $0\cdot2^0/_0$, Ichthargan ebenfalls $0\cdot2^0/_0$, Argentamin 1:3000, gelegentlich auch Sublimat 1:5000 und Kal. permang. 1:4000—5000. Auch die austrocknende Behandlung mit Bolus alba (Stumpf), wie sie speziell bei „Ausfluß" von Nassauer[2]) empfohlen war, haben wir nach vorheriger gründlicher Spülung und Reinigung der Vulva und Vagina ohne nennenswerten Erfolg versucht, eine Zeitlang mit $0\cdot1^0/_0$ Zusatz von Argent. nitric. Ähnliche unbefriedigende Resultate erlebten wir mit 5—$10^0/_0$ Glyzerinprotargoltampons (Hirschl,[3]) mit Jodoformgazeeinlagen und mit 2 mal täglich eingeführten Jodoformstäbchen bei Urethralgonorrhoe, ferner bei Pinselungen der Vaginalschleimhaut mit Argent. nitric. nach vorheriger Kokainisierung mit einer 1—$2^0/_0$ Lösung (3 mal wöchentlich bis täglich). Mit der in den letzten Jahren von Bruck,[4]) Wright, Rygier[5],) Hamilton,[6]) Butler und Long)[7]) und anderen angeblich mit gutem Erfolg erprobten und warm empfohlenen Vakkinebehandlung mit Gonokokken-Emulsionen (Arthigon-Schering, Reiter etc.), bei der z. B. Hamilton in $85^0/_0$ seiner Fälle in durchschnittlich $1^2/_3$ Monaten Heilung erzielte, haben wir entmutigt durch unsere wenig befriedigenden Resultate bei der Gonorrhoe und deren Komplikationen von Erwachsenen keine Versuche gemacht.

Der Gang unserer Therapie ist in den letzten 1—$1^1/_2$ Jahren etwa folgender:

Eine frische, stark entzündliche Vulvovaginitis behandeln wir 1—2 Wochen lang mit absoluter Bettruhe, häufigen Umschlägen mit kühlen $3^0/_0$ Liqu. Alum. acet. und heißen Sitz-

---

[1]) Siebert (München). Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 43.

[2]) Nassauer (München). Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 15.

[3]) Hirschl. Klin.-therap. Wochenschr. Wien 1908. Nr. 13.

[4]) Bruck. Über spezifische Behandlung blennorrhagischer Prozesse. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 11.

[5]) Rygier. Arthigonbehandlung der gonorrh. Vulvovaginitis kleiner Mädchen. Deutsche med. Wochenschr. 1911. p. 2334.

[6]) Hamilton. Ref. Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. LXXIII. p. 240.

[7]) Butler und Long. Ref. Virchow-Hirsch. 1908. T. II. p. 762.

bädern 1 mal täglich, eventuell mit Zusatz von Zinc. sulfur. Keine lokalen Spülungen. Bei Schmerzen: Belladonna-Suppos. 2—3 Tage lang. Etwaige Erosionen heilen unter Borsalbenverbänden in einigen Tagen ab. Auf interne Balsamika verzichten wir bei Kindern, da wir keinen wesentlich begünstigenden Einfluß auf den gonorrhoischen Prozeß sahen, im Gegenteil wird der Appetit häufig dadurch verschlechtert. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen beginnen wir mit einer energischen lokalen antiseptischen Therapie in der Art, daß wir abwechselnd immer eines der vorher angeführten Präparate (Albargin, Protargol, Ichthargan etc.) zu Ausspülungen verwenden. Je nach der Hartnäckigkeit werden die lauwarmen Spülungen mit einer 200 *ccm* fassenden Janetschen Spritze 2—3 mal unter Anwendung von weichen dünnen Gummiansatzstücken für die Vagina und weichen Nelaton-Kathetern für die Urethra 1—2 mal nacheinander wiederholt. Die Kinder entleeren zuvor ihre Blase. Danach werden die äußeren Genitalien mit lauwarmem Sublimat 1 : 1000—5000 überrieselt, gut abgetupft und tüchtig eingepudert, eventuell mit indifferenten Salben bestrichen. Bei sehr hartnäckigen, d. h. über 4 Monate sich hinziehenden Fällen, machen wir einen Versuch mit konzentrierteren Lösungen und mit $^1/_2$—1% Argent. nitric. — Pinselungen nach vorheriger Kokainisierung 3 mal wöchentlich. Der Hymen stört nicht wesentlich bei der Behandlung. Der rigorose Vorschlag Potts, denselben zu exzidieren, ist wohl von anderer Seite kaum jemals ernstlich in Erwägung gezogen worden. Wird der Ausfluß serös und ist 6—8 mal ein negativer Gonokokkenbefund, so geben wir abwechselnd Ausspülungen mit einem Silbereiweißpräparat und anderen leichten Adstringentien, z. B. Chlorzink, 1 Teelöffel einer 50% Lösung, auf 1 *l* Wasser, Alaun, 1 Eßlöffel auf 1 *l* Wasser und Kal. permang. 1 : 4000.

Bei konsequenter Durchführung dieser verschiedenen Behandlungsmethoden kommen wir, vorausgesetzt, daß die Eltern die Kinder unserer Behandlung nicht vorzeitig entziehen, fast stets zum Ziel, freilich, wie gesagt, mitunter erst nach 5, 6, ja noch mehr Monaten. Die Therapie bei der Urogenitalblennorrhoe stellt eben an die Geduld des Arztes große



Anforderungen. Die Behandlung der Komplikationen habe ich schon bei deren Besprechung nebenher angeführt.

Da es sich häufig um ältere und schon schulpflichtige Mädchen handelt, dereu Fortbildung bei der notwendigen langen Behandlung sehr leiden würde, so wird den Kindern in unserem Krankenhause von einer eigens dazu angestellten Lehrerin an mehreren Nachmittagen Unterricht erteilt. Wir haben eine Art Kleinschule für diese Patienten eingerichtet.

Ich kann es nicht häufig genug wiederholen, daß wir oft trotz monatelanger Behandlung und scheinbarer Heilung Rezidive erleben. Es erschien danach die Prognose für eine Dauerheilung sehr dubiös. Auch Buschke vertrat noch in seiner Arbeit vor 11 Jahren diesen Standpunkt. Demgegenüber ist es von großer Bedeutung, daß wir durch Kontrolluntersuchungen an einer Reihe früher von uns, zum Teil schon vor 5 Jahren, behandelten Mädchen den Beweis für ein besseres Heilresultat erbringen können. Durch diese Nachprüfungen an einem größeren Material, die ich auf Anregung von Herrn Professor Buschke vornahm, ist es entgegen allen früheren Arbeiten möglich, sich nicht nur mit Vermutungen, sondern ganz objektiv zu der Frage der Prognose der Urogenitalblennorrhoe im Kindesalter zu stellen.

In Rundschreiben an die Angehörigen unserer tripperkranken kleinen Patientinnen vom Dezember 1912 baten wir um erneute Vorstellung. 31, also mehr als $^1/_4$, leistete dieser Aufforderung Folge. Ein großer Teil war nicht auffindbar, weil die Eltern unbekannt verzogen waren. Ein Teil der ins Waisenhaus entlassenen Mädchen lebt außerhalb von Berlin, einzelne waren gestorben. Es ergab sich dabei folgender interessanter Befund:

Diese 31 Mädchen waren 18—222 Tage in unserer Behandlung gewesen, im Durchschnitt 101 Tage.

7 von ihnen waren auf Wunsch der Angehörigen nach noch nicht beendigter Behandlung entlassen worden, 3 waren überhaupt noch nicht gonokokkenfrei gewesen. Unter den als



anscheinend geheilt entlassenen Mädchen war 1 mal wegen eines Rezidivs eine nochmalige Krankenhausbehandlung von fast 2 Monaten auf einer anderen Station nötig geworden, ein weiteres Mädchen von 7 Jahren befindet sich nach vorangegangener, zirka 3 1/2 monatiger Behandlung 5 Monate nach der Entlassung mit einem Rezidiv gegenwärtig wieder bei uns. Auffällig ist, daß bei diesem Kinde die Urethra dauernd frei von Gonokokken war und geblieben ist. Auch der Zervixbefund ist bei ihm negativ.

4 mal trat nach durchschnittlich 119 tägiger Behandlung und nach anscheinender Heilung bald nach der Entlassung wieder Ausfluß auf, der die Eltern zur ambulatorischen Nachbehandlung veranlaßte, die in 1 Falle zirka 6 Monate mit Unterbrechungen, in den anderen 3—4 Wochen lang ziemlich regelmäßig durchgeführt wurde. Danach blieb bei diesen Kindern angeblich der Ausfluß fort. Bei 4 weiteren Mädchen soll sich hie und da noch schleimige Absonderung aus und an den äußeren Genitalien gezeigt haben, die aber auch ohne weitere Behandlung in einigen Wochen bis Monaten aufhörte. Gegenwärtig besteht nach Angaben der Mütter noch bei drei Mädchen Ausfluß.

Objektiv fand ich bei meinen Untersuchungen noch bei 13 Mädchen ein reichliches Sekret, darunter bei 5 der vor kurzem erwähnten gegen ärztlichen Rat entlassenen Mädchen. In 7 Fällen konnte ich im Urethral- und fast immer auch im Vaginalfluor mit der Gramschen Färbemethode sichere Gonokokken nachweisen, nie aber im Rektum und im Zervix (3 mal entnommen).

Bei den 6 anderen Mädchen handelte es sich einmal wohl sicher auch noch um Gonorrhoe. Das Kind, das sich bei der Sekretentnahme sehr ungebärdig anstellte, wurde uns leider trotz unserer Aufforderung nicht noch einmal zugeführt. Es fanden sich bei ihm neben reichlichen Lenkozyten, Schleim und Epythelien und mannigfachen anderen Mikroben auch ziemlich einwandfreie Gramnegative intrazelluläre Kokken. Danach rechne ich, einschließlich diesen zweifelhaften Fall, 8 positive Gonokokkenresultate, also etwa 26% der Nachuntersuchungen. In den restlichen 5 Fällen gelang es mir nicht, Gonokokken



zu finden, wohl aber viel Eiter, Schleim und andere Bakterien.

Die anderen 18 kleinen Patientinnen hatten meist sehr geringen oder gar keinen Fluor mehr. Bei ihnen ließen sich keine Gonokokken, meist auch nur sehr vereinzelte Leukozyten, dagegen aber viel Epithelien und andere Mikroorganismen konstatieren.

Wo es irgend angängig war — und das war in sehr vielen Fällen — habe ich von Urethra, Vagina und Rektum je 4—6 Ausstrichpräparate gemacht und einen großen Teil davon nach Gram gefärbt. Bei sehr spärlichem Sekrete und bei sehr empfindlichen Patientinnen begnügte ich mich mit zwei Präparaten. Dem bakteriologischen Befunde war auch fast ausnahmslos der klinische analog. Wo noch stärkerer Ausfluß bestand, war auch der Introitus vaginae mehr oder weniger entzündet. 2 mal bestand ein ziemlich ausgedehntes intertriginöses Ekzem an der Vulva und den Genito-kruralregionen. Erosionen sah ich in keinem Falle. Auch nachträglich entstandene postgonorrhoische, oder noch Reste früherer metagonorrhoischer Komplikationen konnte ich weder anamnestisch noch objektiv nachweisen, bis auf geringgradige Inguinaldrüsenschwellungen bei einem Kinde mit noch bestehendem reichlichen aber gonokokkenfreien Fluor. Für andere ätiologische Momente (Ulcera mollia etc.) ergab sich dabei kein Anhaltspunkt. Bei einem dieser 31 Mädchen hatte eine metastatische Kniegelenksentzündung neben der Urogenitalblennorrhoe bestanden, von der indes wie bei der Entlassung so auch letzthin keine Residuen mehr vorhanden waren.

Mit allergrößter Wahrscheinlichkeit tritt in einer Reihe von Fällen auch „Selbstheilung" ein. Das scheint mir vielleicht auch bei einem Mädchen vorzuliegen, das mit gonorrhoischem Fluor noch entlassen wurde, und bei dem ich $2^1/_4$ Jahre später, obwohl angeblich keine Weiterbehandlung stattgefunden hatte, trotz genauer Durchsicht der Ausstrichpräparate keine Gonokokken fand.

Nach allem sind unsere erzielten Heilresultate nicht ungünstig, jedenfalls besser, als wir es nach unseren Erfahrungen bei erwachsenen Frauen annehmen mußten. Es ist wahrscheinlich,



daß unsere monatelang fortgesetzte energische Therapie immerhin ein nicht unwesentlicher Faktor für unsere befriedigenden Erfolge — also fast 75% Dauerheilungen — ist.

Worauf ich mein Hauptaugenmerk bei den Nachuntersuchungen richtete, war das Befragen der Kinder oder ihrer Angehörigen nach noch bestehenden oder früher vorhanden gewesenen Schmerzen auf einer Bauchseite, dumpfem Gefühl im Leib u. dgl. Meine Nachforschungen in diesem Sinne hatten nur 1 mal ein positives Ergebnis. Bei der Palpation des Abdomens und der rektalen Untersuchung konnte ich indes keine pathologischen Adnexveränderungen feststellen. Bei einer zweiten inzwischen 15 Jahre alt gewordenen früheren Patientin, die kürzlich wegen „Unterleibsbeschwerden" wieder in unsere Behandlung kam, konnte auch von gynäkologischer Seite kein krankhafter Befund erhoben werden.

Dieses letztere Mädchen und dazu noch zwei weitere — übrigens sämtlich gonokokkenfrei — sind inzwischen seit $^1/_2$ bis $1^3/_4$ Jahren menstruiert. Bei keiner von ihnen machten sich bisher nennenswerte Beschwerden bei der Periode bemerkbar. Für die Annahme des Aszendierens des gonorrhoischen Prozesses in Uterus, Ovarien, Tuben usw. hat sich bei ihnen nicht der geringste Anhaltspunkt ergeben.

Die Zahl der von uns beobachteten, inzwischen geschlechtsreif gewordenen Mädchen, die wir in jüngeren Jahren an Vulvovaginitis gonorhoe behandelt haben, ist zu klein, um daraus einwandfreie Schlüsse bezüglich der späteren Geschlechtsfunktionen, eventuelle Sterilität, Pyosalpingitiden etc. zu ziehen. Immerhin erscheint mir die Anschauung von Epstein: „als chronischer Katarrh schleicht eine im frühen Kindesalter erworbene Gonorrhoe bis in die späteren jungfräulichen Jahre dahin. Öfters hätte sie auch wohl Pyosalpinx und Peritonealexsudate im Gefolge" und die Theorie Curriers: „Entwickelungshemmungen, Uterusdeformitäten, dysmenorrhoische Beschwerden und Sterilität wären oft die Folgen einer früheren Vulvovaginitis gonorrhoica in der Jugend, in dieser Form zu pessimistisch und wohl nur für einzelne Fälle zutreffend.

Ich schließe mich vielmehr der Meinung von Cahen-Brach an, die besagt, daß vor Eintritt der Pubertät dem



Vordringen der Gonokokken am festgeschlossenen äußeren Muttermund ein Damm gesetzt werde, und daß durch die Beschränkung auf die oberflächlichen Teile des Urogenitaltraktus die Prognose günstiger als bei menstruierten Frauen wäre und der von Menge)[1]) im kürzlich erschienenen Handbuch der Geschlechtskrankheiten: „Ein großes Glück für die Kinder wäre die Funktionslosigkeit der Genitalien. (Keine Menses etc.) Dadurch bleibe die aufsteigende Infektion meist aus. Fast immer sei nur Urethra und Vagina befallen, sehr selten auch die Bartholinischen Drüsen, da diese ebenfalls funktionslos seien."

Nach meinen Kontrolluntersuchungen komme ich zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die Prognose der Vulvovaginitis gonorrhoica infantum ist in bezug auf definitive Heilung eher günstig.

2. Eine exakte Behandlung beansprucht mindestens 4 bis 6 Monate, vielfach viel längere Zeit. Man darf erst dann von einer Dauerheilung sprechen, wenn monate- bis jahrelang danach keine Gonokokken nachweisbar sind.

3. Eine energische antiseptische Behandlung ist unschädlich und ist dem exspektativen Verhalten vorzuziehen.

4. Zervixbeteiligung ist nicht erwiesen. Adnexveränderungen, Sterilität usw. sind mit aller Wahrscheinlichkeit auch für die Zeit der Geschlechtsreife wohl höchstens ausnahmsweise zu befürchten.

Eingelaufen am 18. März 1913.

---

[1]) Menge. Gonorrhoe des Weibes. Handb. der Geschlechtskrankh. Bd. II. 1912. p. 419 ff.

Aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten und Syphilis in Palermo (Direktor: Prof. L. Philippson).

Keratosis follicularis spinulosa.

Von Privatdozent Dr. **C. Coppolino.**

(Hiezu Taf. XXXIX.)

Diese Krankeit darf als selten bezeichnet werden und namentlich sind in Italien nur vereinzelte Fälle bekannt geworden, wie aus den Mitteilungen von Piccardi[1]) und aus den spätern von Bottelli[2]) und Vignolo-Lutati[3]) hervorgeht. Aus diesem Grunde habe ich mich entschlossen, vorliegenden Fall zu veröffentlichen.

Der sechsjährige Knabe P. W. aus Palermo ist im August 1911 zur Beobachtung gelangt. Seine Eltern leben beide und sind gesund. Die Mutter hat siebenmal voll ausgetragene Kinder geboren, von welchen eines im Alter von 1 Jahre an Darmkatarrh, ein anderes im Alter von 12 Jahren an Typhus gestorben ist. Die übrigen befinden sich bei guter Gesundheit. Es ist in der Familie keinerlei tuberkulöse oder nervöse Belastung zu ermitteln; ebenso scheinen keine Hautkrankheiten bei den Mitgliedern derselben vorgekommen zu sein.

Der kleine N. ist von der Mutter gestillt worden; er hat sich ordentlich entwickelt, rasch gehen und sprechen gelernt. Bisher ist er von nennenswerten Störungen im Befinden verschont geblieben.

Die zu beschreibende Hautkrankheit hat vor 8 Jahren begonnen: die Eltern bemerkten damals, im Winter, auf der rechten Wange und der entsprechenden Seite des Halses auf der Haut sich kleine Erhebungen entwickeln. Diese waren etwa stecknadelkopfgroß, zeigten in der Mitte ein Härchen und um dieses wuchsen unten kurze scheidenartige Bildungen von weißlicher Farbe, trockenem Aussehen und harter Beschaffenheit. Sie wuchsen allmählich in die Länge und verdickten sich, so daß sie das Aussehen kleiner Stacheln gewannen. Diese Erscheinungen schienen von keinerlei ungewöhnlichen Empfindungen seitens des Kindes begleitet zu sein. Nach einigen Monaten traten dieselben Veränderungen an der Haut-

[1]) Keratosis pilaris und Keratosis spinulosa. Tesi di libera docenza. Eorino 1906.

[2]) Giornale italiano malat. vener. e pelle, 1910 und Atti della XIII Riun. della Soc. ital. di Dermatol. 1911.

[3]) Ebenda 1910.

oberfläche auf der anderen Wange und an der linken Halseite und noch später an den Beinen, dann an den Armen auf. Der Rumpf blieb frei.

Es sind verschiedene Kuren mit Salben u. dgl. versucht worden, welche ohne Erfolg geblieben sind. Während der ganzen Zeit hat das Kind niemals über Juckempfindungen oder Brennen geklagt, nur fühlte sich die Haut rauh und trocken an, was auch vom Kranken empfunden wurde.

In unserer Behandlung ist eine keratolytische Salbe systematisch angewandt worden. Nach etwas mehr als 9 Monaten zeigte sich dann die Hautoberfläche glatt und von normalem Aussehen und Beschaffenheit.

Status praesens. Knochenbau normal, etwas schwache Entwicklung des Unterhautfettgewebes und der Muskeln, welch letztere eher schlaff erscheinen. Die Haut hat eine allgemein bräunliche Farbe, an der Oberfläche derselben sind (in weiter unten näher zu bezeichnenden Regionen) Follikel zu sehen, in welchen die Haare zu fehlen scheinen und aus deren Mündung kleine Hornbildungen hervorragen. Diese können eine Länge von 2 *mm* erreichen und teils dünn, biegsam und weich, wie Baumwollfäden, teils dicker, starr und hart, wie Stacheln, erscheinen.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, daß die kleineren, feineren dieser Bildungen in der Mitte einer kleinen, rosig gefärbten Papel stehen. Die Follikel sind anderorts deutlicher sichtbar als gewöhnlich und etwas erhaben und von einer weißlichen glänzenden Färbung gekennzeichnet. Manche von ihnen tragen ein normales Härchen, andere zeigen eine Hyperkeratosis der Mündung. Letztere Veränderung kann bis zum Auftreten eines kleinen Hornhöckerchens von gelblicher Farbe gehen. Wenn man das Hornkegelchen abzulösen versucht, bemerkt man, daß sein älterer Teil bis tief in den erweiterten Follikel 1 *mm* hineinragt; manchmal findet sich unten ein Haarstümpfchen.

Solche Veränderungen finden sich im Gesicht (Stirn und Wangen), am Halse (unter dem Kinn und am Nacken), an den Armen, auf der Streckseite unregelmäßig verstreut, in Gruppen oder kreisförmig zusammenstehend. Dazwischen zeigt sich die Haut normal. Rechts finden sich kleine Hornstacheln auch auf dem Handrücken, links gehen sie nicht über das Handwurzelgelenk hinaus. Die Beugeseiten sind vollkommen frei. An den Beinen: Die Schenkel zeigen die Veränderungen auf der Streck- und Beugeseite neben größeren Bezirken, in welchen die Haut normal anzusehen ist; an den Unterschenkeln findet sie sich allerorts gleichmäßig mit den erwähnten Kegelchen besetzt. Die Füße sind frei. Am Rumpfe findet man an Bauch und Brust nur eine gewisse Hyperkeratosis, die die Follikel deutlicher hervortreten läßt.

Die fadenförmigen Bildungen sind an Gesicht und Hals am zahlreichsten, während sie an den Gliedern weniger zahlreich dafür stärker ausgeprägt erscheinen und die Stacheln sich hauptsächlich in der Gegend der Ellenbogenkniee finden. Auch das höckerartige Hervortreten der Follikel ist an Armen und Beinen deutlicher ausgeprägt.

Die Lymphdrüsen weisen keinerlei Veränderungen auf; an den

inneren Organen ist nichts Krankhaftes nachzuweisen. Tuberkulinreaktion (nach Pirquet) negativ.

Histologische Untersuchung. An der Streckseite des linken oberen Armes wird ein Hautstückcken zur Untersuchung ausgeschnitten. Es umfaßte kleinste rosige Papeln mit dem kleinen Stachel (wie oben beschrieben). Das Stück wird in Alkohol fixiert, in Paraffin eingebettet und in Schnittserien zerlegt.

Die Hautoberfläche erscheint wellig, hervorgerufen durch höhere und niedrigere Ausbuchtungen der Hornschicht. Diese rühren von einer Ansammlung von Hornplättchen an den Mündungen der Follikel her, wo sie sich kegelförmig erheben (Fig. 3). Die Follikel sind beträchtlich erweitert und ihr Lumen von Hornzellen ausgefüllt, welche sich in konzentrischen Schichten anordnen. Im Mittelpunkt findet sich ein Lanugohaar (Fig. 2). Nichts Auffallendes ist an den Arrectores pili zu sehen.

In der unmittelbaren Umgebung der Haarbälge zeigen sich Blutkapillaren, welche von kleinen Häufchen von Leukozyten umgeben sind. Die Lymphspalten und Gefäßchen sind meist erweitert. Ähnliche Erscheinungen einer Entzündung leichtesten Grades sind in den Papillen in einiger Entfernung von den Haarbälgen zu finden.

Die Mündungeu der Schweißdrüsen weisen keine Veränderungen auf.

Die Bildung von Hornzellhaufen in den Follikeln kann bei vielen krankhaften Veränderungen der Haarbälge auftreten, so bei Keratosis pilaris, Lichen scrophulosorum, Pityriasis rubra pilaris, Lichen planus und acuminatus, bei akuter Follikulitis, beim papulösen follikulären Syphilid etc.

Da in unserem Falle der Allgemeinzustand des Kranken nicht als ein absolut guter zu bezeichnen war, konnte an Lichen scrophulosorum gedacht werden. Es fehlen jedoch alle, auch die leisesten Anzeichen an eine Tbc.: keine Veränderungen der Lymphdrüsen ließen sich auffinden, noch irgend etwas, das darauf hingewiesen hätte, daß früher welche bestanden haben könnten; die Tuberkulinreaktion war negativ.

Auch die langsame Entwicklung und die lange Dauer der Veränderungen sprechen gegen Lichen scrophulosorum und ebenso die Ausdehnung derselben auf größere Flächen statt auf kleinere, mehr-minder rundliche Bezirke und das Fehlen miliarer Pusteln. Endlich fehlen im Derma die um die Haarbälge bei Lichen scrophulosorum aufzufindenden Zellinfiltrate.

Die Keratosis pilaris ist eine meist angeborene Krankheit, bei welcher das Haar die charakteristische Papel durchdringen und an deren Oberfläche abbrechen kann, so daß es als schwarzes Pünktchen in der Mitte der Erhebung sich zeigt.

Meist jedoch findet man das Haar spiralig zusammengerollt unter einem Hornplättchen, das die Papel bedeckt. Wenn man dieses Hornschüppchen entfernt, tritt das Haar zu Tage und man kann es gerade ziehen, so daß es seine normale Gestalt und Richtung annimmt, ohne abzubrechen. Bei der Keratosis follicularis spinulosa hingegen ist das Haar in der Neubildung nicht sichtbar, nur wenn diese aus dem Follikel herausgerissen wird, sieht man an dem unteren Ende des Hornkegelchens einen Haarstumpf.

Auch der Ausgang der beiden Krankheiten ist verschieden: da es sich bei der Keratosis pilaris um einen äußerst chronischen Prozeß entzündlicher Natur handelt, welcher sich um den Haarbalg entwickelt, bildet sich schließlich um denselben eine narbige Atrophie, welcher zuletzt auch der Balg anheimfällt, so daß es zum endgültigen Verluste des Haares kommt; bei der Keratosis follicularis spinulosa hingegen bleiben Balg und Haare bestehen. Bei Lichen planus und acuminatus sind die Symptome ganz verschiedene. Es finden sich perifollikuläre Papeln mit durchscheinender Oberfläche; es besteht heftiger Juckreiz. Die von Unna beschriebene Form zeichnet sich durch akuten Verlauf mit schweren Allgemeinstörungen und ausgeprägten entzündlichen Erscheinungen in der Haut aus.

Die akute Follikulitis tritt plötzlich auf, und der Verlauf ist bei dieser ein sehr rascher. In dem von Lewandowsky beschriebenen Falle (9jähriges Mädchen) bildeten sich in akutester Weise follikuläre Papeln von roter Farbe, welche bei Palpation eine deutliche Resistenz erkennen ließen. Bei einzelnen derselben entwickelten sich dann kleine Pusteln. Nach Wochen blaßten die Papeln ab und es bildeten sich auf der Höhe derselben kleine Stacheln bis zu 1—2 *mm* Länge. Innerhalb zwei Monaten waren jedoch alle diese Erscheinungen wieder zurückgegangen.

Die Pityriasis rubra pilaris tritt an den unbedeckten Körperteilen (Gesicht, Handrücken, Ohren) auf und ihr Verlauf ist ein äußerst langsamer. Die Veränderungen sind sehr ausgebreitet und gehen mit einer starken Rötung und ausgesprochenem Jucken einher.

Aus dem hier in Kürze über die verschiedenen Krank-

heiten, welche mit der Bildung von Hornzellmassen im Bereiche der Follikel verlaufen, wiedergegebenen Symptome scheint mir die Natur unseres Falles klar hervorzugehen: Es handelt sich bei demselben um das Entstehen von sehr kleinen, leicht rosa gefärbten Papeln um die Haarbälge, auf welchen dann eine Anhäufung von Hornplättchen zu stachelförmigen Gebilden um das Haar eintritt; um den Follikel im Derma spielen sich nur ganz geringe entzündliche Vorgänge ab. Es ist das eine Keratosis follicularis mit Bildung kleiner Stacheln (spinula).

In unserm Falle konnten außer in den Follikeln keinerlei Stachelbildungen aufgefunden werden; die Mündungen der Schweißdrüsen zeigten sich offen und normal, in den Arrectores pilorum waren keine Veränderungen zu beobachten, und ebenso fehlten solche im Derma, abgesehen von den oben beschriebenen entzündlichen Erscheinungen leichtesten Grades.

Durch verschiedene Versuche zum Nachweis von Bakterien mittelst Färbung und Kulturen konnten, abgesehen von den gewöhnlichen Bakterien, welche sich an der Hautoberfläche finden, keinerlei Keime aufgefunden werden.

Unter den verschiedenen Benennungen der Krankheit scheint mir der von Bottelli vorgeschlagene Name, den ich hier gewählt habe, als der passendste, weil mit demselben der anatomische Befund recht genau gekennzeichnet wird.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XXXIX.

Nr. 1. Keratosis follicularis spinulosa.

Nr. 2. Mikrophotogr. Querdurchschnitt eines Haarbalges, um das Härchen finden sich schichtförmig angeordnete Hornplättchen, welche den erweiterten Follikel ausfüllen. Im Derma um den Balg einzelne Blutkapillaren von kleinen Leukozytenhaufen umgeben. Objekt. Zeiss. Apochr. 16 *mm*. Oc. comp. 4.

Nr. 3. Längsschnitt durch die oberen Teile eines Haarbalges: Um das Haar ragt über die Hautoberfläche, aus der Mündung des Balges eine kegelförmige Bildung von Hornlamellen hervor, im Übrigen wie bei Nr. 2. Objekt. Zeiss. Apochr. 16 *mm*. Oc. comp. 2.

Eingelaufen am 20. März 1913.



Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.
(Vorstand: Prof. C. Kreibich.)

Ein Fall von Sporotrichosis.

Von Dr. **Hugo Hecht**.

(Hiezu Taf. XL.)

Am 28. Juli 1912 erschien im Ambulatorium der Klinik ein Mann mit einer Hauterkrankung am rechten Arm. Die

Anamnese

ergab: Beide Eltern starben an Lungenschwindsucht; eine Schwester starb als kleines Mädchen ebenfalls an Lungenschwindsucht. Sechs andere Geschwister sind gesund. Als kleines Kind bekam Patient eine Schwellung an der Wange, nach deren Abheilung eine linksseitige (Fazialis-) Lähmung zurückblieb. 1911 wurde links am Halse eine Drüsenoperation vorgenommen. Sonst war er nie krank; auch nie geschlechtskrank gewesen. Seit zwölf Jahren verheiratet. Drei von fünf Kindern starben in frühester Jugend.

Im März d. J. bemerkte Patient an der rechten Hand, und zwar nach innen zu von dem Daumen ein erbsengroßes Knötchen. Er zerdrückte es; Eiter entleerte sich. Seither bestand stets Eiterung. Innerhalb 3—4 Wochen traten in der Längsrichtung des Unterarmes angeordnet neue Knötchen auf, die aufbrachen und dann ständig eiterten. Solange die Knoten geschlossen blieben, empfand er keine Schmerzen. Bis vor einer Woche unbehandelt, seither Jodoformverband.

Patient arbeitet an einem Klebeapparat in einer Papierfabrik; mit Tieren hat er beruflich nichts zu tun.

Status praesens.

Patient mittelgroß, schwächlich, sehr blaß. Der rechte Arm zeigt an der radialen Seite der Länge nach angeordnet eine Reihe von Ulzerationen, deren Alter proximalwärts abnimmt. Sie sind verschieden groß und in Gruppen geordnet; der Grund ist mäßig belegt (nach Jodoform), die Ränder unterminiert. Die Haut um die Ulzerationen ist in einer Breite von ca. 5 *mm* blaurot verfärbt, infiltriert, unterminiert, bei Druck sehr schmerzhaft. Auf starkes Drücken entleert sich Eiter, der makroskopisch körnig aussieht.

Um den primären Herd (I) unterhalb des Daumens sieht man 11 verschieden große, livide Knötchen, die bloß beim Drücken schmerzhaft



sind. Bei näherem Zusehen zeigen alle im Zentrum eine leichte Delle, einige noch einen kleinen Eiterpunkt. Der primäre Herd scheint geheilt zu sein, ist aber noch infiltriert und über die Hautfläche erhaben; das Zentrum desselben ist etwas eingesunken und liegt im Hautniveau; es wird von einer derben Narbe bedeckt.

Zwischen dem Primärherd und der nächsten Ulzeration am Unterarme ist ein derber Knoten (II) in die Haut eingebettet; er ist schmerzlos und zeigt keine Fluktuation.

4 *cm* nach oben zu liegt das größte Infiltrat (III), das aus vier kleineren zusammengeflossen ist und die oben geschilderten Charaktere der Affektion trägt. Durch eine schmale, 1 *cm* breite Brücke normaler Haut davon getrennt, sieht man knapp nebeneinander zwei ulzerierte Knoten (IV). Schließlich befinden sich über der Ellenbogenbeuge noch zwei ulzerierte Knoten (V und VI), von denen der kleinere gerade im Durchbruch begriffen ist.

Die Kubitaldrüsen sind nicht vergrößert, nicht tastbar. Auch die Axillardrüsen sind normal. Die Haut des übrigen Körpers zeigt normale Verhältnisse.

Man dachte gleich an Sporotrichose, obwohl bis dahin noch kein in Böhmen beobachteter Fall bekannt geworden war. Da der Patient nicht im Krankenhause bleiben wollte, exzidierte man den Knoten zwischen Primärherd und dem größten Herde am Unterarm zwecks histologischer Untersuchung. Trockenverband der übrigen Ulzerationen. Wassermannsche Reaktion negativ.

Am 11./VIII. konnte auf Maltoseagar abgeimpft werden. Etwas Eiter aus den unterminierten Rändern bei einem der Geschwüre wurde auf acht Röhrchen verteilt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Am 15./VIII. waren an allen Röhrchen winzige weiße Kolonien aufgegangen, die unter dem Mikroskop als Pilze zu erkennen waren. Das weitere Wachstum war typisch: die langen, durch Septa geheilten Myzelien und die birnförmigen Sporen — die fast wie Spermatozoenköpfe aussehen, und nach Gram gefärbt sich nur zum Teil als säurefest erweisen — sind für Sporotrichon Beurmanni charakteristisch. Von diesen Stammkulturen ließ sich durch Monate der Pilz in Reinkultur fortzüchten.

Am 20./VIII. ließ sich Patient aufnehmen. Der Zustand ist unverändert, bloß etwas weniger Sekretion der Ulzerationen.

Pirquetsche Hautreakton.

21./VIII. Breite anämische Quaddel (2 *cm* × 1½ *cm*); nachmittags deutliches Infiltrat mit schwacher Rötung.

22./VIII. Interner Befund (I. medizinische Klinik): Hochgradiges Lungenemphysem, Arteriosklerose, Lähmung des Stirnastes des Fazialis beiderseits.

Blutbefund (MUC. Grünbaum):

Polynukleäre	neutroph.	Leukozyten . .	78%
„	eosinoph.	„ . .	8%
„	basophile	„ . .	—



Mononukleäre Leukozyten	3%
Lymphozyten . .	9%
Übergangsformen . .	2%
Blutplättchen vermehrt.	
Zahl der weißen Blutkörperchen . . .	12.600
„ „ roten „ . . .	4,300.000
Hämogloblin . . .	80%

Es ist bekannt, daß bei Sporotrichosekranken die Zahl der eosinophilen Leukozyten im Blute vermehrt ist. Nach der Heilung schwindet dieses Symptom am raschesten (Brissaud, Joltrain und Weil). Auch im Eiter der Knoten ist die große Zahl eosinophiler Leukozyten auffällig und diagnostisch zur Ausschaltung von Tuberkulose und Lues verwertbar.

Therapie.

Als Spezifikum gegen Sporotrichose erwies sich in den bis jetzt bekannten Fällen die Verabreichung von Jodkalium in hohen Dosen. Beim vorliegenden Fall wurde der Versuch einer

Vakzinebehandlung

gemacht. Die Vakzine wurde in folgender Weise hergestellt. Am 23./VIII. wurde von zwei Strichkulturen (vom 11./VIII.) der Rasen abgehoben und in steriler Schale verrieben. Dann wurden 15 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung (+ 3% Karbol) hinzugefügt; das Ganze wurde eine Stunde in einem Wasserbade von 60° gehalten.

Am selben Tage wurden als 1. Injektion 0·5 *ccm* der Vakzine intramuskulär injiziert. Lokal wurde bloß ein indifferenter Salbenverband angewendet. Die Temperatur blieb normal. Am nächsten Tage empfand Patient bloß etwas Schmerzen an der Injektionsstelle.

26./VIII. 2. Injektion: 1·0 *ccm* Vakzine. Keine Temperatursteigerung.

28./VIII. An allen Ulzerationen hat die Sekretion aufgehört; die zerfressenen Ränder legen sich an.

29./VIII. 3. Injektion: 2·0 *ccm* Vakzin. Keine Temperatursteigerung.

30./VIII. Morgens ist an allen Ulzerationen leichte lokale Reaktion zu sehen.

31./VIII. Zubereitung neuer Vakzine: Drei elf Tage alte Bouillonkulturen werden 1 Stunde bei 60° erwärmt. Filtration; der Rückstand wird in steriler Schale verrieben und mit 10 *ccm* des Filtrates versetzt; Karbolzusatz.

Von dieser neuen Vakzine wird 1·0 *ccm* am 31./VIII. als 4. Injek-



tion verabreicht. Nach 1 Stunde ist schon eine leichte Temperatursteigerung zu beobachten.

1./IX. 8 Uhr 37·8°. 4 Uhr nachmittags 38·6°.

Das Allgemeinbefinden ist nicht gut; Patient fühlt sich „unbehaglich". An allen früheren Injektionsstellen Schmerzen, lokale Rötung der Ränder.

2./IX. 8 Uhr früh 37·3°. 4 Uhr nachmittags 37·3°.

An der Stelle der 4. Injektion empfindet Patient starke Schmerzen.

3./IX. Bis jetzt sind 3 Geschwüre vollkommen geheilt, die anderen haben mit frischen Granulationen das Hautniveau erreicht. Die Ränder legen sich überall glatt an.

6./IX. Status praesens.

An dem ganzen Krankheitsbilde ist jetzt die violette Verfärbung aller Infiltrate am auffälligsten. Die Herde am Handrücken sind ziemlich flach. Der Primärherd präsentiert sich als geschlossenes narbiges Infiltrat, das deutlich über der Oberfläche erhaben ist und ein fein granuliertes Aussehen zeigt. Von diesem Hauptherde lösen sich einzelne Infiltrate in der Peripherie ab, deren kleinstes stecknadelkopfgroß ist und einer einzigen Granulation entspricht. Die anderen größeren scheinen aus mehreren Einzelinfiltraten zu bestehen. Die meisten zeigen in der Mitte eine deutliche Delle. Um die Infiltrate zieht sich ein 2 *mm* breiter violetter narbiger Saum. An Stelle des exzidierten Herdes (II) ist eine strichförmige Narbe getreten.

Herd III ist zum größten Teile verheilt, nur an drei Stellen sind Granulationen von Halbhellergröße vorhanden. Die ausgefressenen Ränder haben sich glatt angelegt. Von Eiterung ist keine Spur mehr, doch sind die geheilten Stellen deutlich erhaben. Herd IV, der aus zwei Ulzerationen bestand, zeigt nur noch an einer dieser einen kleinen granulierenden Rest, die andere ist glatt geheilt.

Herd V ist bis auf eine linsengroße, granulierende Stelle geheilt.

Herd VI geheilt. Allgemeinbefinden ausgezeichnet.

6./IX. 5. Injektion: 1 *ccm* der neuen Vakzine. Temperatur am Nachmittag 37·3°, nächsten Tag normal. Keine Lokalreaktion.

10./IX. Bis auf eine Stelle ist alles abgeheilt.

11./IX. 6. Injektion: 1·5 *ccm* der neuen Vakzine.

14./IX. Die Randinfiltrate sind überall bedeutend geringer geworden, die Narben konsolidieren sich.

17./IX. 7. Injektion: 2·0 *ccm* der neuen Vakzine.

18./IX. Morgentemperatur 38·1°. Lokal etwas Reaktion.

19./IX. Temperatur normal. Herd IV zeigt an einer Stelle wieder geringe Sekretion.

20./IX. Normale Temperatur.

24./IX. Bei völligem Wohlbefinden auf Verlangen entlassen. Es wird ihm eingeschärft, sich bald wieder einzufinden, da er noch nicht völlig geheilt sei.



Intradermoreaktion.

De Beurmann und Gougerot verwendeten dazu junge, abgetötete Kulturen, die in einer mit Sporotrichose geimpften und filtrierten Bouillons aufgeschwemmt wurden. Sie konnten dann lokal eine kleine Papel auftreten sehen, die von einem violetten, erythematösen Ring umgeben war; weiter nach außen hin war Ödem.

Mit unserer ersten Vakzine wurde keine starke Reaktion erzielt (30·8). Die Kontrolle bildete ein Gesunder und ein Phthysiker; bei beiden blieb jegliche Reaktion aus.

Nach der 1. Injektion mit der zweiten Vakzine reagierte auch am 1./IX. die Stichstelle der Kutanreaktion mit deutlicher Rötung und Schwellung. Am 5./IX. war noch ein starkes Infiltrat vorhanden. Am 14./IX. konnte als Rest ein kirschkerngroßes, weiches Infiltrat konstatiert werden.

Komplementbindung.

Als Antigen diente unsere Vakzine. Der Gehalt des Serums an Antikörpern war gering, da erst bei einer Serummenge von 0·6 *ccm* deutliche Hemmung der Hämolyse auftrat. Luesserum (mit positiver Wassermannscher Reaktion) blieb in derselben Menge negativ.

Histologie.

Der exzidierte Knoten (II) wurde in 10% Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und serienweise geschnitten.

Die Histologie der sporotrichotischen Haut ist zur Genüge bekannt. Auch im vorliegenden Falle zeigt sich ein Bild, das der Tuberkulose sehr ähnlich ist. Man sieht epitheloide Zellen, dann Riesenzellen, Anhäufungen von Plasmazellen, vorwiegend um die Gefäße, schließlich viele Eiterzellen. Um den Herd herum ist kleinzellige Infiltration. An der Peripherie des tumorähnlichen Infiltrates sieht man erweiterte Blut- und Lymphgefäße; das Bindegewebe ist verdickt und beträchtlich ödematös. Der Erreger war in den Schnitten nicht nachzuweisen.

Zusammenfassung.

Der erste in Böhmen beobachtete Fall von Sporotrichosis Beurmanni — in Form multipler Ulzerationen am Unterarm — wurde diagnostisch sichergestellt durch die

1. Kultur,
2. Intradermoreaktion,
3. Komplementbindung und
4. Vermehrung der eosinophilen Leukozyten im Blute.

Die Behandlung wurde in diesem Falle mit spezifischer Vakzine durchgeführt; doch entzog sich der Patient vorzeitig derselben, so daß eine Ausheilung nicht erzielt wurde. Wohl aber ließ sich ihr Einfluß auf die Krankheitsherde feststellen; denn die Geschwüre, die vorher über vier Monate hindurch bestanden, heilten während der Behandlung zu. Allerdings bewirkte diese — zu kurze! — Behandlung keine radikale Heilung, denn am 8. März 1913 stellte sich Patient mit einem Rezidiv vor. An Stelle der früher bereits zugeheilten waren drei neue Geschwüre entstanden.

Bezüglich der Vakzinebehandlung der Sporotrichose kann demnach nur ausgesagt werden, daß sie unverkennbar einen günstigen Einfluß auf die Erkrankung besitzt, aber daß infolge zu kurzer Behandlung keine radikale Ausheilung erzielt werden konnte. Vielleicht wäre eine solche bei längerer Behandlung oder Verwendung von stärkerer Vakzine möglich.

Eingelaufen am 24. März 1913.



Aus dem Rudolph Berghs Hospital (Direktor Prof. Erik Pontoppidan) und dem Statens Seruminstitut (Direktor Dr. Th. Madsen).

Untersuchungen über Noguchis Luetinreaktion.

Von **Harald Boas,**
Privatdozent, I. Assistenzarzt
und **Christian Ditlevsen,**
II. Assistenzarzt
am Rudolph Berghs Hospital.

(Hiezu Taf. XLI.)

Eine Reihe von Forschern haben sich damit bemüht, eine der v. Pirquetschen Kutanreaktion bei Tuberkulose analoge Syphilisreaktion zu finden. So lange es nicht gelungen war, die Spirochaete pallida reinzuzüchten, versuchte man in derselben Weise wie bei der Antigendarstellung bei der Wassermann-Reaktion, Extrakte aus syphilitischen Organen oder Indurationen zum Einimpfen bei Patienten zu verwenden (Meirowsky, Tedeschi, Nobl, Jadassohn, Neisser, Bruck, Fischer und Klausner u. a. m.).

Die Resultate waren durchgehends wenig ermunternde. So findet Neisser,[1]) daß ein konzentrierter normaler Leberextrakt beim Einimpfen ganz ähnliche Resultate ergibt wie ein syphilitischer Leberextrakt; er fand ferner eine Reaktion auch bei Nicht-Syphilitikern. Die Ehre einer Wiederaufnahme dieser Versuche, und zwar auf einer rationelleren Grundlage mit Verwendung von Reinkulturen von Spirochaete pallida gebührt dem bekannten japanischen Forscher Noguchi[2]) im Rockefeller Institute zu New-York.

Als es ihm nach einer Reihe vergelblicher Versuche gelungen war, die Spirochaete pallida auf einem Substrate von Aszites und Aszitesagar welches Stückchen von einer sterilen Plazenta enthielt, reinzuzüchten,

[1]) Neisser. Erforschung der Syphilis. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. XXXVII. p. 173.

[2]) Journ. of experim. Med. 1911. p. 557. Münch. med. Wochenschr. 1911. p. 2372.



versuchte er diese Reinkulturen zu einer Kutanreaktion zu verwenden. Stückchen des Aszitesagars, die Reinkulturen von Spirochaeta pallida enthielten, wurden in einem sterilen Mörser zerquetscht und mit Aszites-kulturen von Spirochaete pallida verdünnt. Die Flüssigkeit wurde darauf eine halbe Stunde auf 60° erwärmt, und etwa 0·5% Trikresol zugesetzt. Die auf diese Weise hergestellte getötete Kultur von Spirochaete pallida, nennt Noguchi „Luetin". Als Kontrollflüssigkeit wird eine Emulsion von Aszitesagar in Aszites + 0·5% Trikresol aber ohne Spirochaete pallida verwendet.

Das Luetin und die Kontrollflüssigkeit werden vor dem Gebrauche mit 2 oder 1 Teil physiologischer Kochsalzlösung verdünnt (dies ist verschieden auf den beiden uns überlassenen Proben angegeben). Die in der Weise verdünnte Flüssigkeit wird in einer Menge von 0·07 *ccm* intrakutan injiziert, u. zw. so dicht unter der Epidermis wie möglich. Wenn die Injektion lege artis vorgenommen worden ist, sieht man eine deutliche gespannte Quaddelbildung auf der Haut der Injektionsstelle. Die Kontrollflüssigkeit wird an dem einen Arm, das Luetin an dem anderen injiziert. Während die Kontrollflüssigkeit nach der Angabe Noguchis in den meisten Fällen keine bleibende Spur hinterläßt, findet man an der Stelle, wo das Luetin injiziert worden ist, verschiedene Formen der Kutanreaktion. Bei Nicht-Syphilitikern bildet sich in der Regel eine erythematöse Zone rings um die Injektionsstelle. Nach 24—48 Stunden bildet sich mitunter eine kleine Papel, welche am dritten Tage wieder zu schwinden beginnt, weshalb man erst am 4. Tage nach der Injektion die Reaktion ablesen darf. Eine bleibende Papelbildung wird bei Nicht-Syphilitiker nicht beobachtet. Noguchi unterscheidet folgende Reaktionen: die papulöse, die pustulöse und die torpide. Die erste Form kommt besonders bei sekundärer Syphilis vor; es handelt sich um eine rote, indurierte Papel, 7—10 *mm* im Diameter und oft von einer diffus roten Zone umgeben; sie schwindet wieder in 14 Tagen. Die pustulöse Form kommt besonders bei tertiärer und hereditärer Syphilis und mitunter bei salvarsanbehandelter sekundärer Syphilis vor. Die ursprüngliche Papel bildet sich in wenigen Tagen in eine Pustel um, die irritative Phänomene sind hier besonders hervortretende, und die umgebende rote Zone bedeutend größer. Die torpide Form ist am seltensten: Während die Injektion ursprünglich keinen Anlaß zu Symptomen gibt, kommt oft in etwa 14 Tagen eine kleine Pustel hervor.

Was die praktische Verwendbarkeit dieser neuen Kutanreaktion betrifft, findet Noguchi bei unbehandelten Fällen primärer und sekundärer Syphilis fast immer eine negative Reaktion. Dagegen ergaben latente und wohlbehandelte Syphilitiker in den ersten Jahren der Krankheit durchgängig eine positive Reaktion. Von Patienten mit Tabes und Dementia paralytica reagierten nur etwas über die Hälfte positiv. Unter einem sehr großen Kontrollmaterial (mehr als 250 Patienten) ergaben 2 Fälle von Dementia praecox mit negativer Wassermann-Reaktion eine positive Luetinreaktion. Die Reaktion ist von einer Reihe



amerikanischer Untersucher nachgeprüft worden (Orleman Robinson,[1]) Martin Cohen,[2]) Fox,[3]) J. M. Wolfsohn[4]) u. m. a.) u. zw. mit ähnlichen Resultaten wie von Noguchi. Miss Robinson findet unter 108 Kontrollfällen nur eine positive Reaktion; es handelt sich um eine Frau, die zweimal abortiert hatte; die Wassermann-Reaktion war leider nicht angestellt worden. Wolfsohn hat bei 70 Kontrollfällen zweimal kleine, nicht indurierte Pusteln an der Luetinstelle konstatiert (positive Reaktion?). Von deutscher Seite ist die Reaktion von Nobl und Fluß[5]) nachgeprüft worden, und sie heben hervor, daß die Beurteilung der Reaktion in manchen Fällen einer ziemlich subjektiven Willkürlichkeit unterworfen ist, indem es sehr schwierig ist, eine Hautirritation nach Injektion an einem Nicht-Syphilitiker von einer wenig ausgesprochenen spezifischen Reaktion eines Syphilitikers zu unterscheiden; von 9 Kontrollfällen reagieren 2 Patientin mit Gonorrhöe positiv (Wassermann: negativ bei beiden). Kämmerer[6]) hebt ebenfalls hervor, daß es schwierig zu beurteilen ist, ob die Reaktion positiv oder negativ ist. Er meint nicht daß es das Vorhandensein der Spirochaete pallida im syphilitischen Organismus ist, welches das für die Luetinreaktion Entscheidende ist, sondern, daß es sich um eine „Umstimmung" des syphilitischen Gewebes handelt. Von 43 Kontrollfällen reagierte 1 positiv; es wird nur angeführt, daß der betreffende Ulcus ventriculi hatte, daß aber Syphilis nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte; Wassermann-Reaktion war leider nicht vorgenommen worden. Er findet bei Syphilitikern einen etwas niedrigeren positiven Prozentsatz als Noguchi.

Das Luetin und die Kontrollflüssigkeit, welche wir für unsere Versuche benützt haben, ist Dr. Th. Madsen gütigst von Prof. Noguchi überlassen worden; für die Überlassung statten wir ihm unseren besten Dank ab.

Beim direkten Mikroskopieren im Dunkelfelde sieht man im Luetin, wie von Noguchi erwähnt, zahlreiche tote Spirochaeten und Spirochaetenpartikelchen, aber keine anderen Bakterien; in der Kontrollflüssigkeit sieht man gar keine Bakterien. Makroskopisch ist das Luetin eine opaleszierende Flüssigkeit, die weit undurchsichtiger als die Kontrollflüssigkeit ist. Bei unseren Injektionen sind wir genau der von Noguchi angegebenen Technik gefolgt; so haben wir erst am 4. Tage das

[1]) Journ. of cutan. Diseases. Juli 1912.
[2]) Arch. of Ophtalm. 1912. Bd. LI. H. 8.
[3]) Journ. of cutan. Diseases. Aug. 1912.
[4]) Bull. of the John Hopkins Hospital. 1912. p. 223.
[5]) Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 13.
[6]) Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 28.

Resultat abgelesen, nachdem die Irritationsphänomene, die bei allen Individuen nach den Injektionen zum Vorschein kommen, wieder geschwunden waren. Noguchi hat die Güte gehabt dem Statens Seruminstitut 2 verschiedene Proben von seinem Luetin mit einem einhalbjährigen Zwischenraum zu schicken; er gibt selber an, daß die letzte Sendung am wertvollsten war, indem das Präparat die meisten positiven Reaktionen bei Syphilitiker ergeben hatte. Da unsere Resultate mit den beiden verschiedenen Proben auch etwas verschieden sind, werden wir die Reaktionen mit den beiden Luetinproben getrennt anführen

Luetin I.

Art der Krankheit	Zahl der Fälle	Positive Reaktion	Keine Reaktion
Kontrollfälle	60	5	55
Primäre Syphilis	6	3	3
Sekundäre Syphilis	51	19	32
Tertiäre Syphilis	10	10	0
Latente Syphilis	10	5	5
Ausbruch von kongenitaler Syphilis	2	2	0
Latente kongenitale Syphilis	2	0	2
Dementia paralytica	18	1	17
im Ganzen	159	45	114

Luetin II.

Art der Krankheit	Zahl der Fälle	Positive Reaktion	Keine Reaktion
Kontrollfälle	64	10	54
Primäre Syphilis	8	4	4
Sekundäre Syphilis	51	28	23
Tertiäre Syphilis	10	10	0
Latente Syphilis	5	2	3
Ausbruch von kongenitaler Syphilis	1	1	0
Latente kongenitale Syphilis	1	0	1
Dementia paralytica	10	1	9
im Ganzen	150	56	94

Diese Tabellen zeigen im großen und ganzen eine ziemlich gute Übereinstimmung mit den Resultaten der meisten früheren Untersucher, und zwar besonders mit Bezug auf die völlig konstante Reaktion bei tertiärer Syphilis und bei kongenitaler

Syphilis im Ausbruch. Man sieht ferner einen deutlichen Unterschied zwischen den mit den beiden verschiedenen Luetinflüssigkeiten erzielten Resultaten, indem die letzte, wie von Noguchi angegeben, mehr positive Resultate bei sekundärer Syphilis ergibt; andererseits gibt sie auch mehr positive Reaktionen bei den Kontrollpatienten.

Kontrollfälle. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der früheren Untersucher, haben wir in einigen der Kontrollfälle Reaktionen gefunden, die sich nur als positive auffassen ließen. Das untersuchte Kontrollmaterial bestand ausschließlich aus Patienten, die an Hautkrankheiten, Gonorrhoe oder Ulcus venereum litten. Betrachten wir erst die Kontrollfälle, welche positive Reaktion mit dem Luetin I, das am meisten spezifische, ergaben, so handelte es sich 4 mal um Patienten mit unkomplizierter Gonorrhoe; bei 3 von diesen zeigte sich die Reaktion als eine erbsengroße Papel, die erst in 14 Tagen wieder schwand; beim 4. Patienten erreichte die Papel sogar 1·5 *cm* im Diameter. Die 5. positiv reagierende Patientin litt an gonorrhoischer Arthritis und Erythema nodosum. Sie bekam an der Luetinstelle eine Papel, die 1 *cm* im Durchmesser war. Diese 5 Patienten boten gar keine klinischen Symptome an Syphilis dar, und ergaben alle negative Wassermann- und Hermann-Perutz-Reaktionen. Von den 10 mit dem zuletzt empfangenen Luetin positiv reagierenden Patienten hatten 9 Gonorrhoe, und 1 bot überhaupt keine krankhaften Symptome dar. Die Reaktionspapel war erbsen- bis bohnengroß und hielt sich etwa 14 Tage; in 3 von diesen Fällen zeigte sich die Papel erst nach Verlauf von 10 Tagen, und bei einem von diesen Patienten bildete sich ein kleiner Abszeß; ein einzelner Patient hatte schließlich zugleich eine ziemlich starke Infiltration auf der Kontrollseite. Auch diese Patienten boten keine Zeichen von Syphilis dar. Wenn auch möglicherweise einzelne latente Syphilitiker unter diesen positiv reagierenden Patienten sich finden, wäre es doch sehr gezwungen anzunehmen, daß in einem verhältnismäßig so kleinen Kontrollmaterial wie 124 Patienten, nicht weniger als 15 latente Syphilitiker ohne die geringsten anamnestischen, klinischen oder serologischen Zeichen an Syphilis zu finden wären. Wir müssen



übrigens daran erinnern, daß Noguchi selbst 2 positiv reagierende Fälle (Dementia praecox) unter mehr als 250 Kontrollpatienten, Nobl und Fluß 2 unter 9 gefunden haben. Man muß somit beachten, daß eine positive Luetinreaktion vom papulöse Typus[1]) nicht mit Sicherheit Syphilis zu bedeuten braucht. Außer diesen unzweifelhaft positiven Reaktionen haben wir auch weniger hervortretende Papelbildung von 3—4 *mm* im Diameter gesehen, welche sich bis zum 6. Tage hielten. Diese Fälle haben wir indessen zu den negativen Reaktionen mitgezählt[2]).

Primäre und sekundäre Syphilis. Wie aus den Tabellen hervorgeht, ist die bei diesen Formen von Syphilis positiv reagierende Anzahl eine ziemlich geringe. Die positiven Reaktionen bei primärer Syphilis wurden, mit einer einzelnen Ausnahme bei Patienten gefunden, die eben eine kombinierte 606-Quecksilberkur abgeschlossen hatten. Von den unbehandelten Fällen primärer Syphilis reagierte nur 1 Patient positiv und zwar mit dem zuletzt empfangenen Luetin. Bei sekundärer Syphilis wurden mehr positive Reaktionen bei Patienten mit Rezidiven als bei solchen mit Erstausbrüchen gefunden. Dagegen sahen wir keine größeren Unterschiede zwischen Patienten vor und nach einer spezifischen Behandlung. Die 19 positiven Reaktionen mit Luetin I waren alle vom papulösen Typus, und haben einen Durchmesser von etwa 2 *cm* nicht überschritten. Nur einmal wurde eine Reaktion im Kontrollstich beobachtet. Mit dem Luetin II war die Reaktion auch in der Regel vom papulösen Typus, aber durchgehends prägnanter; bei einem einzigen Patienten war die Reaktion auf der Kontrollseite eben so stark wie auf der Luetinseite. 3 Patienten reagierten nur auf der Kontrollseite (erbsengroße Papel) und auf der Luetinseite nicht. Bei 5 Patienten (1 mit Syphilis ignorée

---

[1]) Nur einer von den positiv reagierenden Kontrollfällen ergab eine pustulöse Reaktion.

[2]) Die histologische Untersuchung einer bei einem Kontrollpatienten exzidierten Luetinpapel mit beginnender Abszeßbildung zeigte in den obersten Schichten der Kutis eine ziemlich begrenzte Nekrose, von einem Wall von Granulationsgewebe umgeben, worin eine außerordentliche Menge größerer und kleinerer Riesenzellen sich fanden. Gram-Färbung von mehreren Schnitten zeigte keine Bakterien. In einer anderen exzidierten Papel, welche in 4% Formol fixiert und ad modum Levaditi behandelt wurde, wurde keine Spirochaete pallida gefunden.

[wiederholter, früher nicht behandelter Ausbruch], 1 mit Syphilis sécondaire tardive [12 Jahre alt], 2 mit Rezidiv nach Quecksilberbehandlung, 1 mit Rezidiv nach 606 + Quecksilber) wurden Reaktionen vom pustulösen Typus gefunden. In allen diesen Fällen wurde eine deutliche Reaktion am Kontrollstiche beobachtet, in einem sogar von derselben Größe wie die Luetinreaktion, während sie in den übrigen etwas kleiner waren. 2 mal war die Reaktion von torpidem Typus (einmal bei einem Patienten mit unbehandelter sekundärer Syphilis, einmal bei einem mit einem gewöhnlichen Rezidiv von sekundärer Syphilis).

Tertiäre Syphilis. Während somit die Resultate bei primärer und sekundärer Syphilis sich etwas unsicherer erwiesen, ergaben die untersuchten Fälle von tertiärer Syphilis alle konstant positive Reaktionen sowohl mit Luetin I als mit Luetin II, und ferner alle Reaktionen von pustulösem Typus. Die Reaktionen waren in den meisten Fällen überaus stark, die meisten mit einem Diameter von 3 *cm* und mit einer umgebenden roten Zone von 5·5 *cm* (s. Taf. XLI, Fig. 1 u. 2). Der Eiter aus den Pusteln zeigte bei der mikroskopischen Untersuchung keinen Bakteriengehalt, speziell keine Spirochaeten. Von besonderem Interesse ist, daß auch die Kontrollstiche sehr stark reagierten. Die Reaktion war auch in den Kontrollstichen vom pustulösen Typus, durchgehends aber (mit Ausnahme von einem einzigen Falle) weniger ausgesprochen als auf der Luetinseite. Wir beobachteten keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Fällen, wogegen Luetin II eine kräftigere Reaktion als Luetin I ergab. Wir haben daran gedacht, daß diese Neigung zu pustulösen Reaktionen möglicherweise davon herrühren konnte, daß die betreffenden Patienten einige Zeit Jodkalium bekommen hatten. Unsere letzten Patienten mit tertiärer Syphilis waren inzwischen völlig unbehandelt und die Reaktion war von genau demselben Typus wie in den Fällen, wo viele Wochen hindurch große Dosen von Jodkalium gegeben worden war.

Kongenitale Syphilis. Kinder und Erwachsene mit tardiv hereditärer Syphilis ergaben pustulöse Reaktionen auf genau dieselbe Weise wie Patienten mit tertiärer Syphilis.

Auch hier reagierten die Kontrollstiche auf ganz ähnliche Weise. Patienten mit Zeichen von hereditärer Syphilis, aber ohne Symptome, ergaben keine Reaktion.

Latente Syphilis. Bei latenter Syphilis reagierte kaum die Hälfte der Patienten positiv (7 von 15) und alle mit Reaktionen vom papulösen Typus. Es wurde keine Reaktion im Kontrollstiche gefunden. Das Alter der Krankheit hatte nur in 2 Fällen 4 Jahre überschritten. Die 7 positiv reagierenden Patienten ergaben alle positive Wassermann-Reaktion. Von den 8, welche mit Luetin nicht reagierten, hatten 7 auch keine Wassermann-Reaktion und 1 eine sehr starke positive Wassermann-Reaktion.

Dementia paralytica. Unsere Resultate bei Dementia paralytica sind ziemlich unbefriedigend und weichen etwas von denen anderer Untersucher ab. Bei 28 Patienten wurde positive Reaktion nur 2 mal gefunden u. zw. vom papulösen Typus. Keine Reaktion wurde im Kontrollstiche beobachtet. Die untersuchten Paralytiker ergaben alle positive Wassermann-Reaktion.

Fragt man jetzt, ob diese eigentümliche Luetinreaktion als eine spezifische Immunitätsreaktion betrachtet werden kann, so kommt uns vor, daß dies noch nicht mit völliger Sicherheit bewiesen ist. Erstens haben wir und andere Untersucher positive Reaktion bei Fällen gesehen, wo weder klinisch noch serologisch Zeichen von Syphilis vorhanden waren, sie hatte aber bei diesen Patienten genau dasselbe Aussehen wie die Reaktionen, welche bei primärer und sekundärer Syphilis gesehen werden. Zweitens scheint es ziemlich merkwürdig zu sein, daß eine spezifische Immunitätsreaktion so außerordentlich häufig eben bei sekundärer Syphilis fehlt, das heißt, in der Periode, wo der ganze Organismus mit Spirochaeten überschwemmt ist. Drittens müssen wir hervorheben, daß wir bei tertiärer Syphilis, wo die Luetinreaktion konstant ist, auch konstant positive Reaktion mit der Kontrollflüssigkeit, welche ausschließlich aus Aszites und Aszitesagar besteht und überhaupt keine Spirochaetenpartikel enthält, gesehen haben.

Auch Kämmerer, Nobl und Fluß und Noguchi haben diese starke Reaktion auf der Kontrollseite erwähnt, und heben



es als eine sehr merkwürdige Erscheinung hervor. Noguchi macht selber darauf aufmerksam, daß die Reaktion hier möglicherweise von der von Neisser erwähnten „Umstimmung" der Haut bei tertiärer Syphilis herrühren könne, d. h. von dem ihr eigentümlichen Reaktionsmodus gegenüber traumatischen Eingriffen, was übrigens schon lange bekannt ist. Da indessen Noguchi die Reaktion gegenüber der Kontrollflüssigkeit weniger konstant und als Regel auch nicht von derselben Intensität und Dauer wie die Luetinreaktion findet, meint er, daß die Luetinreaktion doch als eine spezifische Immunitätsreaktion angesehen werden muß, macht aber gleichzeitig darauf aufmerksam, daß beides (spezifische Allergie und Umstimmung) sich eventuell auf einmal geltend machen kann. Uns kommt es indessen vor, als ob das ganze sich ungezwungen als ein veränderter Reaktionsmodus gegenüber traumatischen Eingriffen seitens der Haut erklären läßt. Bei tertiärer Syphilis findet sich eine besonders ausgeprägte „Umstimmung" der Haut, und die starke Reaktion im Kontrollstiche läßt sich hierdurch erklären. Wenn der Luetinstich dennoch in den meisten Fällen eine etwas stärkere Reaktion ergibt, dürfte dies vielleicht davon herrühren, daß die Luetinflüssigkeit außer Aszites und Aszitesagar zugleich außerordentlich zahlreiche tote Spirochaeten, d. h. einen Überschuß von reizenden Körpern, enthält. Bei primärer und sekundärer Syphilis ist die Reaktionsfähigkeit der Haut gegenüber derartigen traumatischen Eingriffen auch etwas verändert, bei weitem aber nicht so stark und konstant wie bei tertiärer Syphilis. Die Patienten reagieren deswegen nicht in allen Fällen, sondern nur dann und wann, und in der Regel nur auf der mehr irritierenden Luetinseite, nicht aber auf die Kontrollflüssigkeit; in einzelnen Fällen ist bei sekundärer Syphilis die Haut in ähnlicher Weise wie bei tertiärer Syphilis verändert, so daß man auch hier die großen pustulösen Reaktionen sowohl im Luetin- als auch im Kontrollstiche erhält. Aber auch bei anderen Individuen als Syphilitikern kann die Reaktion der Haut gegenüber solchen Injektionen möglicherweise verändert sein, und dadurch wird die positive Reaktion bei einzelnen Nicht-Syphilitikern erklärt. Es kommt uns vor, daß die Annahme, daß die ganze Reaktion nur von einer



Irritation der Haut herrühre, in hohem Grade von dem Nachweise Neissers gestützt wird, daß konzentrierte Extrakte normaler Lebern und spirochaetenhaltige Extrakte syphilitischer Lebern völlig analoge Kutanreaktionen hervorrufen können. Versuche, die wir unternommen haben, deuten auch darauf, daß die Reaktion nur von einer Umstimmung der Haut herrührt.

Bei einigen Patienten mit Syphilis, welche Gonorrhoe nicht hatten, und nie gehabt zu haben angaben, haben wir einen Tropfen einer Gonokokkenemulsion[1]) auf die Haut geträufelt, der Tropfen wurde durch einen gewöhnlichen Einstich in die Haut gebracht.

Im Falle von positiver Reaktion bildet sich in einigen Tagen an der Injektionsstelle eine deutliche Papel, und wir hatten einmal die Gelegenheit eine deutliche Pustelbildung zu beobachten. Gleichzeitig oder einige Tage früher war die Luetinreaktion an denselben Patienten vorgenommen worden. Das Resultat geht aus untenstehender Tabelle hervor:

Luetin		Gonokokkenemulsion	
+	÷	+	÷
8	—	8	—
—	2	2	—
—	7	—	7

Durchgehends reagierten dieselben Patienten positiv sowohl im Gonokokkenstiche als auch im Luetinstiche, d. h. positive Kutanreaktion mit einer Gonokokkenemulsion bei Syphilitikern ohne Gonorrhoe! Da das Irritament nicht dasselbe ist, kann man nicht erwarten, daß alle Patienten, welche positiv gegenüber dem einen traumatischen Eingriffe reagieren, auch gegenüber dem anderen sich ebenso verhalten sollen; es kann aber nicht bezweifelt werden, daß im großen und ganzen eine gute Übereinstimmung vorhanden ist. Die Reaktionsintensitäten waren

[1]) Die Herstellung dieser Flüssigkeit geschah in der Weise, daß die Gonokokkenkolonien einer frischen Gonokokkenkultur auf Aszitesagar abgeschabt wurden, darauf wurden sie in einer geringen Menge physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt; nach Zusatz von 0·5% Phenolum liquidum wurde die Mischung 24 Stunden in einer Schüttelmaschine geschüttelt.

mitunter auch parallele. Die stärkste Luetinreaktion, die wir jemals gesehen haben, fand sich bei einer alten Frau mit einer durch viele Jahre unbehandelten tertiären Syphilis. Bei ihr ergab auch der Gonokokkenstich den kräftigsten Ausschlag den wir jemals beobachtet haben, und zwar mit Bildung von einer erbsengroßen Pustel. Diese Versuche zeigen zugleich die Wertlosigkeit einer auf diese Weise ausgeführten Gonorrhoediagnostik.

Wir haben völlig analoge Versuche mit einer Emulsion von Kolibakterien angestellt, welche in genau derselben Weise wie das Luetin Noguchis dargestellt worden war. Erst wurde diese Flüssigkeit in zwei Fällen gleichwie das Luetin injiziert. Die lokalen Symptome waren indessen außerordentlich heftig, weshalb wir in den folgenden Fällen eine Stichreaktion benützten gleichwie in unseren Versuchen mit Gonokokkenemulsionen. Wir haben für die Versuche Patienten mit Syphilis ohne Darmstörungen verwendet. Die Resultate gehen aus der untenstehenden Tabelle hervor:

Luetin		Koliemulsion	
+	÷	+	÷
6	—	6	—
—	1	1	—
1	—	—	1
—	5	—	5

Die Resultate dieser Versuche deuten in dieselbe Richtung, nämlich daß die Haut bei Syphilitikern in vielen Fällen auf eine bestimmte Weise gegenüber verschiedenen traumatischen Eingriffen reagiert, sei es, daß es sich um eine Einführung von Spirochaete pallida-Kulturen, Aszitesagar, Gonokokken- oder Koliemulsionen handelt.

Wir dürfen natürlich nicht verneinen, daß, wie Noguchi schreibt, zwei Faktoren sich möglicherweise geltend machen können, nämlich teils eine Umstimmung, teils ein spezifisch allergischer Prozeß; es kommt uns aber nur vor, daß dies unbewiesen ist. Die einzelnen positiven Reaktionen bei den Kontrollpatienten sollten in dem Falle als eine gewöhnliche Irritation erklärt werden, die indessen oft unmöglich von der spezifischen Papelbildung bei Syphilitikern sich unterscheiden

läßt (Nobl und Fluß). Es scheint uns indessen ungezwungener, das Ganze als eine Umstimmung zu erklären, welche konstant bei tertiärer Syphilis und weniger ausgesprochen bei sekundärer Syphilis vorhanden ist, und schließlich nur gelegentlich bei Nicht-Syphilitikern vorkommt.

Diagnostische Bedeutung. Was die rein diagnostische Bedeutung der Luetinreaktion betrifft, so ist es ersichtlich, daß eine Reaktion vom papulösen Typus sich rücksichtlich Spezifität mit der Wassermann-Reaktion nicht messen kann. Bei primärer Syphilis ist der Spirochaetennachweis unzweifelhaft von weit größerer Bedeutung. Die Wassermann-Reaktion ist bei sekundärer Syphilis der Luetinreaktion weit überlegen. Die Wassermann-Reaktion wird in dieser Periode, wie bekannt, beinahe konstant bei unbehandelter sekundärer Syphilis gefunden, und in etwa 90% der Fälle bei Rezidiven. Es ist dagegen unzweifelhaft, daß die Luetinreaktion bei tertiärer Syphilis und bei Symptomen von tardiver kongenitaler Syphilis von hervorragender diagnostischer Bedeutung ist. Sie ist in dieser Periode von Syphilis insofern spezifisch, als wir nie Reaktionen von dieser Intensität bei Nicht-Syphilitikern und nur vereinzelt bei sekundärer Syphilis gesehen haben. Sie ist in dieser Krankheitsperiode zugleich der Wassermann-Reaktion überlegen, indem sie auch bei behandelten Fällen, wo die Wassermann-Reaktion oft geschwunden ist, vorkommt. Bei mehreren unserer Patienten war die ursprünglich positive Wassermann-Reaktion schon längst während der Behandlung geschwunden, während die Luetinreaktion stark positiv war. Man muß sich aber erinnern, daß die Diagnose in allen unseren Fällen von tertiärer Syphilis und von Symptomen von tardiver kongenitaler Syphilis durch Injektion von nicht spirochaetenhaltigen Kontrollflüssigkeit allein festgestellt werden konnte. Die Luetinreaktion steht bei Dementia paralytica selbstverständlich der Wassermann-Reaktion weit nach, weil diese hier in 100% der Fälle positiv ist.

Es scheint uns vorläufig verfrüht zu sein, weitgehende Schlüsse aus dem Vorhandensein oder Ausbleiben der Luetin-



reaktion zu ziehen. Noguchi deutet an, daß ein Syphilitiker, bei dem weder klinische noch serologische Symptome, noch Luetinreaktion sich finden, vielleicht als geheilt anzusehen ist. Wir können in dieser Verbindung eine Patientin mit einem gewöhnlichen ersten Ausbruch erwähnen; nach 30 Inunktionen mit Ung. hydrargyri à 3 *g* bot sie durchaus keine klinischen Symptome der Krankheit dar; sie hatte eine negative Wassermann-Reaktion und eine negative Luetinreaktion; jetzt liegt sie in der Abteilung mit Rezidiv von Syphilis.

Sei es, daß die Auffassung Noguchis von der Reaktion als eine spezifische Immunitätsreaktion richtig ist oder daß sie bloß von einer Umstimmung der Haut bei Syphilitikern herrührt, darf man nicht vergessen, daß Noguchi die Ehre gebührt, der Erste gewesen zu sein, welcher die Versuche wieder aufgenommen hat, eine verwendbare Kutanreaktion bei Syphilis auf der einzig rationellen Grundlage, mit Reinkulturen von Spirochaete pallida, zu finden.

Zusammenfassung.

In 20 Fällen von tertiärer Syphilis und in 3 Fällen mit Symptomen von kongenitaler Syphilis wurde eine konstant positive Luetinreaktion vom pustulösen Typus gefunden, zugleich aber, wenn auch weniger ausgesprochen, eine positive Reaktion an der Injektionsstelle der Kontrollflüssigkeit. Dagegen war der positive Prozentsatz bei primärer (7 von 14) und sekundärer Syphilis (47 von 102) und bei Dementia paralytica (2 von 28) ein ziemlich geringer. Positiv reagierten ferner 15 von 124 Kontrollfällen.

Es darf noch nicht als bewiesen angesehen werden, daß es sich um eine spezifische Immunitätsreaktion handelt; vielleicht rührt die Reaktion nur von einer geänderten Empfindlichkeit in der Haut der Syphilitiker her.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XLI.

Fig. 1. Positive Luetinreaktion.

Fig. 2. Positive Reaktion an der Injektionsstelle der Kontrollflüssigkeit bei einem tertiären Syphilitiker. Man sieht die ausgesprochene Pustelbildung an beiden Armen, am stärksten auf der Luetinseite.

Eingelaufen am 15. April 1913.



Syringadenoma papilliferum (Naevus syringadenomatosus papilliferus).[1])

Von Prof. Dr. **Werther,**
dirigierender Arzt der äußeren Abteilung des Stadtkrankenhauses
Dresden-Friedrichstadt.

(Hiezu Taf. XLII u. XLIII.)

Die im Titel genannte, seltene Geschwulst kam bei folgendem Falle zur Beobachtung.

Der am 20./VI. 1910 aufgenommene 45jährige Arbeiter A. sucht das Krankenhaus auf wegen kleiner, dichtstehender Geschwülstchen in der rechten Achselhöhle. In seiner Familie ist eine ähnliche Erkrankung nicht vorgekommen. Er selbst hat sie seit der frühesten Jugend. 2 Jahre vorher wurden die Geschwülste in Wilhelmshafen ausgeschnitten. Sie sind jedoch wiedergekommen.

Status: Wenn Patient den rechten Arm hochhebt, so sieht man zwei Narbenzüge. Der eine quer vom Schulterblattrand nach dem Pektoralis zu, der andere senkrecht dazu, in der Richtung des Bizeps verlaufend. Um diese Narben herum, z. T. um die Narben der Nahtstiche herum, gruppieren sich Knötchen. Diese sind kugelig erhaben, meist etwa erbsengroß, manche kirschkerngroß, und fühlen sich derb an. In der Mitte haben viele Knötchen eine deutliche Pore, aus der sich eine trübe, serös-blutige, streptokokkenhaltige Flüssigkeit herauspressen läßt. Andere Knötchen sind mit einer Borke bedeckt, welche graugrün oder auch blutig oder schmutziggrau gefärbt ist und fest anhaftet. Einzelne Geschwülste sind durch Konfluenz vergrößert und haben eine höckerige Oberfläche. Die meisten sind isoliert. Die Haut dazwischen ist gerötet oder auch pigmentiert. Die Achselhöhle hat nur wenig Haare. Die Geschwülste machen dem Träger keine Beschwerden (s. Fig. 1).

Von diesen Geschwülsten wurden einige zur histologischen Untersuchung ausgeschnitten, die anderen in Narkose mit dem scharfen Löffel entfernt. Nach Entfernung der das Hautniveau überragenden Geschwülste bemerkte man in der Tiefe der Kutis zahllose, etwa erbsengroße, mit klarer Flüssigkeit prallgefüllte Zysten.

In den auf die Auskratzung folgenden 4 Wochen bildeten sich unter unseren Augen wieder neue Hautknoten, mit denen der Kranke aus unserem Gesichtskreise verschwand.

---

[1]) Nach einem Vortrag in der Berliner dermatologischen Gesellschaft (11. März 1913).



Der histologische Befund, den ich aus mehreren Stücken und Serien kombinieren will und duich die beigegebenen Photogıaphien illustriere, ist folgender: Mit der Epidermis im Zusammenhang stehen, die Kutis in ihrer ganzen Breite einnehmend, Hohlräume: diese erweitern sich nach unten flaschenförmig und nach oben halsförmig. Sie öffnen sich nach oben mit einer Pore. Der Hohlraum ist innen mit Zotten besetzt, welche aus Bindegewebe und Epithel sich aufbauen und teils einzottig, teils auch baumförmig geteilt ins Lumen hineinragen (s. Fig. 2 u. 3). Die Epithelauskleidung besteht in der Regel aus einem hohen Zylinderepithel, dem eine einreihige Schicht von kubischen Zellen unterliegt. Diese letzteren haben manchmal runden, manchmal flachen Kern, sind aber sehr gleichmäßig aneinandergereiht (s. Fig. 4 u. 5). Streckenweise aber sind Hohlräume und Zotten von zwei- oder mehrschichtigem kubischen Epithel bekleidet. In der Nähe der Pore geht das Zylinderepithel in das mehrschichtige Plattenepithel der Decke über (s. Fig. 5). Die Pore selbst ist vom Deckepithel umgeben, auf dem eine dicke, hyperkeratotische Schicht mit zahlreichen Lamellen liegt, die sich meist ein Stück in den Hohlraum hinein- und herumschlägt (s. Fig. 2). Die Poren sind nie korkzieherartig. Sie sind in verschiedenem Grade erweitert durch die von unten sich andrängenden zottigen Wucherungen. Gewöhnlich liegt auf der Pore dann eine Kruste oder Deckel, welcher aus Hornlamellen mit Leukozyten- und Bakterienhaufen besteht. Oft haben sich mehrere, 4—6 Hohlräume an ihrem Halse vereinigt, indem die Zwischenwände dünuer und dünner werden, und öffuen sich in einer Pore (s. Fig. 3). Das Zylinderepithel ist nicht überall gleichmäßig. Es wird offenbar durch den Druck verändert. Aber stellenweise ist es hoch und sehr gleichmäßig und läßt dann auf seiner nach dem Lumen gerichteten Seite ein feines, homogenes Band erkennen, eine Kutikula (s. Fig. 4). Diese Hohlräume lassen außer zottigem Inhalt wenig anderen Inhalt erkennen: es liegen abgestoßene Hornlamellen in der Pore und im sonstigen Lumen abgestoßene, in Detritus verwandelte Epithelien. Die Geschwülstchen, welche wir sich über die normale Haut erheben sehen, werden durch die geschilderten, eng aneinander gedrängten Hohlräume,

welche mit zottigen Wucherungen austapeziert sind, gebildet. Am Rande derselben sieht man vom Deckepithel aus unregelmäßige Epithelwucherungen in geraden und krummen, schlanken und plumpen Zapfen, sich in die Kutis schieben; in diesen Epithelmassen sieht man Spalten und Höhlenbildungen in kleineren Maßen, jedoch Kanäle, die nach unten zu verfolgen wären, sind nicht vorhanden (s. Fig. 6). Die Kutis um die geschilderten Gebilde herum zeigt erweiterte und blutgefüllte Gefäße. Ihnen entspricht die beobachtete Rötung der Umgebung. Aber außerdem finden sich in der gleichen Schicht wie die Tumoren, in ihrer Umgebung und direkt unter dem Deckepithel Haufen von ungeordneten Epithelzellen, scharf unterscheidbar von Bindegewebszellen, Wanderzellen oder Lymphozyten durch ihr Protoplasma und ihren Kern (s. Fig. 6). Ebenso sieht man solche Haufen in den quergeschnittenen Zotten. Haare finden sich im Bereich der Wucherung nicht, weder gutgebildete noch verkümmerte. Es ist anzunehmen, daß dieselben beiseite gedrängt sind. Nach unten sind die mit Epithel innen ausgekleideten Höhlen durch eine bindegewebige Umkleidung abgesetzt, die sich in straffen Zügen, reich an langen spindeligen Zellen, membranartig anlegt. Es folgt ein schmales Band Kutis, an das sich sodann die Schweißdrüsenschicht anschließt: Diese liegen in Haufen, die nur durch ganz kleine Zwischenräume getrennt sind. Ihre Zahl entspricht vielleicht ihrem Standpunkt, der Achselhöhle, aber sämtlich sind zystisch erweitert. Das Lumen ist nicht immer rund, sondern auch flaschen- oder kürbisförmig. Konfluierte Drüsen mit Resten der Zwischenwände bilden unregelmäßige mehrkammerige Zysten. Das Epithel, welches sie auskleidet, ist überall flach, mehr oder weniger durch den exzentrisch wirkenden Druck des Inhalts plattgedrückt, ein- oder zweischichtig. Der Inhalt ist flüssig gewesen, findet sich daher nicht mehr auf den Schnitten. Nur an einzelnen zeigt sich ein homogener Inhalt, wie eine Scheibe im Lumen liegend.

Schweißdrüsenausführungsgänge, die die soeben geschilderten Schweißdrüsenzysten mit dem Deckepithel oder aber den unter diesen liegenden ausgebildeten Hohlräumen verbinden, sind nirgends erkennbar. Die Bindegewebslage zwischen



der Deckepithelschicht und ihren Anhängen und der Schweißdrüsenschicht ist frei von epithelialen Gebilden. Nur vereinzelt findet man am Rand eines großen Zystenhaufens ein Teilchen eines Knäueldrüsenganges mit hohem Epithel.

Dieses anatomische Bild klärt das ungewöhnliche Bild der Achselhöhlengeschwülste auf: Wir haben eine Wucherung in Gestalt epithelialer Gebilde, welche nicht unbegrenzt wachsen, sondern sich von der Kutis durch eine Membrane propria gut absetzen, welche ferner ein Lumen haben und nach diesem hin ein zylindrisches Epithel besitzen, dem eine Kutikula aufsitzt und unter dem sich eine Zellschicht befindet, welche man als eine Muskelschicht deuten kann. Nach alledem kann man diese Neubildung als ein Adenom der Schweißdrüsenausführungsgänge ansprechen, also ein Syringadenom. Das Beiwort papilliform ergibt sich von selbst.

Der Genese nach haben wir eine Wucherung, welche von dem Teil der Epitheldecke ausgeht, welcher in der embryonalen Anlage für die Schweißdrüsenausführungsgänge bestimmt ist. Die Epithelien der fertigen Schweißdrüsenausführungsgänge haben noch normaler Weise einen virtuellen Überschuß von Produktionsfähigkeit, welcher sich durch ihren korkzieherartigen Verlauf dokumentiert. Sie differenzieren sich normalerweise nicht zu Epithelien mit der spezifischen, physiologischen Funktion der Drüsen. In diesen embryonalen Epithelien steckt also eine unverbrauchte Kraft. Sie bilden deshalb häufiger selbständige Geschwülste als die Drüsen. Die ausgebildeten Geschwülste in unserem Falle entsprechen in ihrem Epithel, mit Kutikula und Muskelkernschicht, vollständig solchen, die von den Drüsen ausgehen. Das Ausführungsgangsepithel hat sich in den Geschwülsten zu Drüsenepithel weiter entwickelt. Diese Syringome sind immer kongenital. Das war schon die Meinung der ersten Beschreiber (Jacquet-Darier, Hydradenomes eruptifs). In meinem Falle spricht das Vorhandensein von sogen. Naevuszellen dafür. Die Zellen sind überschüssige embryonole Zellen, die räumlich verirrt, „fehl am Ort" und unverbraucht sind, aber doch voll Entwicklungsmöglichkeiten sind. Da diese Zellen bei anderen, anerkannt kongenitalen Hauttumoren, den Naevi, gefunden werden, spricht ihr Vorhandensein im vorliegenden Falle für die kongenitale Entstehung der Knoten. Außerdem ist ihre halbseitige Gruppierung und Lokalisation und das Bestehen seit Geburt oder wenigstens frühester Jugend auch in diesem Sinne zu deuten. Die Ausbreitung in der Achselhöhle entspricht dem Grenzgebiet zwischen dem Bereich der zervikalen und der dorsalen Nervenwurzeln.

Ein Adenom, wie das vorliegende, gehört gewiß zu den

selteneren Vorkommnissen. Ähnliche Fälle sind wohl längst beobachtet worden, aber kleine Unterschiede trennen jeden Fall von dem anderen. Hier ist eigenartig das rasche Wachstum nach der Entfernung der Tumoren. Die Entfernung ist beide Male keine radikale gewesen. Trotz dieses regen Wachstums ist eine Bösartigkeit nicht zu konstatieren gewesen. Die Tumoren bleiben in der Papillarschicht der Kutis und sind gegen das Bindegewebe überall gut abgegrenzt. Es kommt durch gleichzeitige Wucherung des Bindegewebes und des Epithels zu Papillenbildung wie im Ovarium und in der Prostata bei Adenombildung. Diese Wucherungen suchen an den Punkt des geringsten Widerstandes zur Oberfläche zu kommen: das sind die Poren, die normalen Öffnungen der Schweißdrüsenausführungsgänge, welche sich allmählich erweitern. Es kommt hier durch eine sekundäre Entzündung zur Exsudation und Borkenbildung und Erosion. Ein blumenkohlartiges Heraustreten der Zotten aus den Poren ist hier nicht zu beobachten gewesen.

Ein solches ist an dem ähnlichen Falle Kreibichs (Adenoma folliculare cutis papilliferum, Arch. f. D. u. S. 1904, Nr. 70) zu sehen. Die Wucherungen dieses Falles gehen aus den Haarfollikeln hervor, wie man an Abbildungen (Tafel III) sofort sieht. Ähnlich sind aber hier wie dort die Papillenbildung und das Zylinderepithel der Zysten. Die Form des Zylinderepithels kann daher nicht als beweisend für die Provenienz der Neubildung von Schweißdrüsenanlage oder Haarfollikelanlage angesehen werden, wie Kreibich schon hervorhebt. In meinem Falle sind eine Kutikula und eine Muskelzellschicht erkennbar: beide sprechen für Abkunft vom Schweißdrüsenapparat. Ferner fehlt in meinem Falle jedes Haar: in Tumoren wie Kreibichs und bei den Trichoepitheliomen an den Augenlidern findet man stets in großer Anzahl verkümmerte, nicht ausdifferenzierte Haare im Tumor.

Wolters beschreibt im Arch. Nr. 70 (1904) vier Fälle von Naevi syringoadenomatosi: das sind einzelstehende, warzige, gestielte, kongenitale Gebilde. Der feinere Bau derselben gleicht den Geschwülsten meines Falles, mit dem Unterschiede, daß bei Wolters vermehrte Kanäle vorhanden sind, die vom Deckepithel ausgehen und den Ausführungsgängen gleichen.

Bartel (Zeitschrift für Heilkunde 1900. Bd. XXI) beschreibt auch einen einzelnen Tumor am Bauch, gleicher Bauart. In der Berliner derm. Gesellschaft hat Blaschko 1898 von Syringom gesprochen. In seinem Falle ist der Zusammenhang mit ausgebildeten Gängen deutlich.

Auch ich habe zwei solcher Fälle untersucht: Es sind die Fälle mit zahlreichen Knoten an Brust und Bauch, die früher als Lymphangioma tuberos. multiplex beschrieben worden sind. Hier pflegen aufzufallen: normale Haarfollikel, dazwischen Epithelkugeln mit Zysten, gut

abgesetzt von der Umgebung durch eine Membrana propria und zusammenhängend mit Ausführungsgängen. Das Deckepithel wuchert nicht.

Auch Pick hat in der Berliner Derm. Gesellschaft 1903 über einschlägige Bildungen gesprochen. Er teilt sie ein in Hydrozystadenome, die sich nach dem Schweißdrüsentypus aufbauen, und Cystadenoma hydradenoides, die sich aus dem Deckepithel oder mißbildeten Gängen bilden. Letztere Bezeichnung würde auf meinen Fall passen. Als Unterarten führt er an simplex oder tubulare und papilliferum.

Die von Török im Handbuch von Mraček als Schweißdrüsenadenome anerkannten Fälle von Thierfelder und Petersen müssen hier kurz erwähnt werden. Der erstere betraf eine mit dem Schädelknochen zusammenhängende Geschwulst, welche nicht mit den Drüsen der darüberliegenden Haut zusammenhängend, sondern von einem versprengten Schweißdrüsenkeim ausgehend gedacht wurde. Der Fall Petersen (1892 Arch. Bd. XXIV) gleicht meinem nicht ganz; er ist halbseitig, dünngestielte, papilläre Geschwülstchen von normaler Hautfarbe bildend. Einige sind ulzeriert. Auf dem Durchschnitt der Geschwülste läßt sich aus den Hohlräumen fettiger Inhalt herausbringen. Aber auch in diesem Falle besaß die vom Deckepithel ausgehende Wucherung neben soliden Zapfen auch zahlreiche Kanäle, welche verschiedentlich mit den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen zusammenhängen.

Brauns (Arch. f. D. u. S. 1903, Bd. LXIV) beschreibt einen Fall von ausgebreitetem Schweißdrüsenadenom mit Zystenbildung. Die Tumoren sind über den Rumpf ausgesätet, nicht halbseitig. Die Zysten sind einkammerig und hängen mit den Knäueldrüsen zusammen. Die letzteren sind vermehrt, während Deckepithel und Ausführungsgänge normal sind. Das Epithel der Zysten zeigt merkwürdige Variationen, es ist bald einschichtiges Plattenepithel, bald mehrschichtiges, kubisches Epithel. Brauns hält auch die Umwandlung zum Typus der Talgzellen für möglich.

Auf eine lückenlose Literaturangabe mache ich keinen Anspruch. Die Differenzen der einzelnen Fälle habe ich soeben hervorgehoben. Die Eigentümlichkeit meines Falles ist, daß normale Schweißdrüsenausführungsgänge oder Andeutungen davon in Gestalt von lumenhaltigen Kanälen nicht vorhanden sind, statt dessen Adenome, die sich durch, von der Norm abweichende, den veränderten Verhältnissen angepaßte Schweißdrüsenporen nach außen öffnen und deren Epithel vorwiegend nach der Richtung des Drüsenepithels differenziert ist. Neben diesen Tumoren sind noch freie Naevuszellen in Papillen und Kutis vorhanden. Die Knäueldrüsen sind zystisch entartet.

In ätiologischer Hinsicht ist mein Fall ein Naevus, in morphologischer Hinsicht ein Syringadenom papilliferum. Will man der Ätiologie und Morphologie gleichzeitig gerecht werden, so empfiehlt sich die Benennung: Naevus syringadenomatosus papilliferus.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XLII u. XLIII ist dem Texte zu entnehmen.

Eingelaufen am 18. April 1913.



Aus der derm. Klinik des städt. Krankenhauses zu Frankfurt a. M.
(Direktor: Professor Dr. Karl Herxheimer.)

Über den Einfluß der Temperatur auf die Komplementbindung bei Syphilis.

II. Mitteilung von Oberarzt Dr. K. Altmann.

Vor einiger Zeit habe ich an gleicher Stelle[1]) in Gemeinschaft mit Zimmern mitgeteilt, daß sich uns die von Jacobsthal empfohlene Methode der Kältebindung bei der Wassermannschen Reaktion sehr gut bewährt habe. Allerdings waren anscheinend die Resultate der Methode nicht ganz gleichmäßig, denn, während bei den ersten 1200 Seren eher eine Überlegenheit der Wärmebindung festzustellen war, hat sich dieses Resultat später so sehr zu gunsten der Kältebindung verschoben, daß wir bei den folgenden 1902 Seren etwa 4% mehr positive Resultate erhielten, wenn wir die erste Phase der Wassermannschen Reaktion, die Bindung des Komplements, im Eisschrank vor sich gehen ließen. Ich habe die Untersuchungen weiter fortgeführt und möchte über die seitdem erhaltenen Resultate berichten. Die Methodik war die gleiche wie die in der ersten Mitteilung beschriebene. Als Extrakte verwendeten wir ausschließlich mit Cholesterin verstärkte alkoholische Meerschweinchen- oder Rinderherzextrakte.

Es kamen im ganzen 1378 Sera der verschiedensten Stadien der Syphilis zur Untersuchung, dabei konnte ich bestätigen, daß die Resultate der Kältebindung die der Wärmebindung überwogen. Unter den 1378 Seren waren 224 negativ, von den übrig bleibenden 1154 Seren reagierten 783 = 67% gleich positiv, 160 deutlich verschieden, davon 70 = 6% in der Wärme stärker, 90 = 8% in der Kälte stärker, und 211 Resultate waren absolut verschieden, d. h. es reagierten 84 Sera = 8% nur bei Wärmebindung, dagegen 127 = 11% nur bei Kältebindung. (Tab. I.)

[1]) Altmann, K. und Zimmern, Fritz. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. CXI. p. 837.

Tabelle I.

	Von 1378 Seren reagierten bei Wärme- und Kältebindung					
	negativ	gleich positiv	deutlich verschieden (160) und zwar:		absolut verschieden (211) und zwar:	
			bei Wärmebindung stärker positiv	bei Kältebindung stärker positiv	positiv nur bei Wärmebindung	positiv nur bei Kältebindung
absolute Zahl	224	783	70	90	84	127
Prozent-Zahl[1])	.	67	6	8	8	11

Wir erhielten also mit der Kältemethode 3% mehr positive Reaktionen. Es ist dies nicht ganz der gleiche Prozentsatz, wie er in der ersten Mitteilung angegeben wurde, doch haben wir ja, wie erwähnt, in der ersten Untersuchungsreihe, deren Ergebnisse mit den Untersuchungen von Guggenheimer[2]) im Sachsschen Laboratorium übereinstimmen, eine viel weiter gehende Differenz der Resultate feststellen können.

Gründe für diese Tatsache, die das Urteil über den praktischen Wert der Methode zu erschweren geeignet ist, haben wir seinerzeit nicht angegeben. Doch hat sich uns schon damals der Weg gezeigt, auf dem wir zu einer Klärung der vorliegenden Frage gelangen konnten. Wir hatten nämlich gefunden, daß die Vermehrung der positiven Reaktionen bei Kältebindung besonders bei solchen Seren festzustellen war, die aus späteren Stadien der Lues stammten, während Seren von Primäraffekten sich gerade umgekehrt verhielten, indem hier die Wärmebindung wesentlich überlegenere Resultate gab, als die Kältebindung. Von 39 Primäraffekten reagierten damals 36 bei Wärmebindung, dagegen nur 23 bei Kältebindung positiv. Es war also die Frage zu prüfen, ob die Sera von Syphilitikern aus verschiedenen Stadien der Krankheit bei der Wassermannschen Reaktion Temperatureinflüssen gegenüber ein entgegengesetztes Verhalten zeigen würden.

[1]) Die Prozentzahlen sind hier und in den folgenden Tabellen auf die positiv reagierenden Sera berechnet und abgerundet.

[2]) Guggenheimer, Hans. Münch. med. Woch. 1911. Nr. 26.

Ich habe zu diesem Zwecke mein gesamtes Material in Sera aus dem Primärstadium, dem frühen Sekundärstadium und dem Spätstadium geteilt, und bin dabei zu recht interessanten Ergebnissen gelangt.

Von den 1378 Seren gehörten 236 dem Primärstadium, 427 dem Sekundär- und 715 dem Tertiärstadium an.

Tabelle II.

Stadium der Syphilis		Es reagierten bei Wärme- und Kältebindung					
		negativ	gleich positiv	deutlich verschieden und zwar: bei Wärmebindung stärker	deutlich verschieden und zwar: bei Kältebindung stärker	absolut verschieden und zwar: positiv nur bei Wärmebindung	absolut verschieden und zwar: positiv nur bei Kältebindung
Primär-	Zahl	67	78	20	13	52	6
	%	—	46	12	$7\frac{1}{2}$	31	$3\frac{1}{2}$
Sekundär-	Zahl	5	348	30	12	20	12
	%	—	83	7	$2\frac{1}{2}$	5	$2\frac{1}{2}$
Tertiär-	Zahl	152	357	20	65	12	109
	%	—	$63\frac{1}{2}$	$3\frac{1}{2}$	$11\frac{1}{2}$	2	$19\frac{1}{2}$

Wie die Übersichtstabelle zeigt, gaben von den 236 Seren des Primärstadiums 67 negative Wassermannsche Reaktion, von dem Rest = 169 Seren waren 78 Fälle = 46% gleich positiv, 33 Fälle = $19\frac{1}{2}$% zeigten deutliche Differenzen, indem 20 Fälle = 12% bei Wärmebindung, 13 Fälle = $7\frac{1}{2}$% bei Kältebindung stärker reagierten. Besonders auffallend und mit unserer früheren Mitteilung vollkommen übereinstimmend, ist das Verhalten der 58 Seren, die absolut verschieden reagierten, davon waren 52 = 31% nur bei Wärmebindung, 6 = $3\frac{1}{2}$% nur bei Kältebindung positiv.

Wir erhielten also im Stadium des Primäraffektes $27\frac{1}{2}$% mehr positive Reaktionen, wenn wir die Bindung des Komplements im Brutschrank statt im Eisschrank vor sich gehen ließen.



Die 427 Sera des Sekundärstadiums stammten zum weitaus größten Teil von Patienten, die floride Sekundärerscheinungen hatten und unbehandelt waren, bei einem Teil von ihnen war der Primäraffekt noch vollständig oder in Resten vorhanden, nur ein kleiner Teil war von Patienten in der Frühlatens (bis 2 Jahre) gewonnen, die mehr oder minder vorbehandelt waren. Von diesen 427 Seren reagierten nur 5, von denen 3 schon vorbehandelt waren, negativ, ein Beweis für die heute von den meisten Autoren anerkannte Tatsache, daß im Sekundärstadium der Syphilis die Wassermannsche Reaktion so gut wie immer positiv ist. Von den übrigen 422 positiven Fällen gaben 348 = 83% gleich starke Wassermannsche Reaktion, deutlich verschieden waren 42, davon 30 = 7% stärker bei Wärmebindung, 12 = 2·5% stärker bei Kältebindung. 32 = 7·5% zeigten absolute Differenz, indem 20 = 5% nur bei Wärmebindung, 12 = 2½% nur bei Kältebindung ein positives Resultat ergaben.

Im Sekundärstadium überwogen die Resultate der Wärmebindung die der Kältebindung um 2½%.

Wesentlich anders sind nun, wie die Tabelle zeigt, die Ergebnisse bei Patienten mit Tertiärerscheinungen oder aus der Spätlatenz. Von 715 Seren gaben 152 negativen Ausfall der Wassermannschen Reaktion. Von den übrig bleibenden 563 Fällen zeigten 357 = 63½% gleich starke positive Reaktion, 85 gaben deutliche Differenzen und zwar waren 20 = 3½% bei Wärmebindung, 65 = 11½% bei Kältebindung stärker. Absolut verschieden zeigte sich die Reaktion bei 121 Seren, von diesen waren 12 = 2% nur bei Wärmebindung, 109 = 19½% nur bei Kältebindung positiv.

Wir haben im Tertiärstadium der Syphilis bei Kältebindung 17½% mehr positive Reaktionen gefunden als bei Wärmebindung.

Diese Befunde geben uns den Schlüssel für die verschiedenartigen Resultate, die mit der Jacobsthalschen Methode gewonnen wurden. Von der Herkunft der untersuchten Sera wird es abhängen, wie weit sich die Kälte- oder die Wärmebindung als die überlegenere Methode erweist. Es wird durch diese Untersuchungen die schon in der ersten Arbeit

mitgeteilte Tatsache bestätigt, daß sich die Jacobsthalsche Methode vorzugsweise in der Spätperiode der Syphilis bewährt, und es muß auf Grund unserer jetzigen Befunde noch dringender die Forderung erhoben werden, sie nur neben dem bisher üblichen Verfahren anzuwenden, da sie diesem grade in der Frühperiode nicht unerheblich unterlegen ist, zu einer Zeit also, die bei der modernen Behandlung der Syphilis eine gesteigerte Bedeutung gewonnen hat. Trotzdem ist, wenn man sich die Resultate in der Spätperiode vergegenwärtigt, die gliechzeitige Anwendung beider Methoden dringend zu empfehlen, da sie uns für die wichtige Zeit der Nachbeobachtung wesentlich bessere Ergebnisse liefert, als die Bindung im Brutschrank.

Im Anschlusse hieran möchte ich ganz kurz auf das Verhalten der Wassermannschen Reaktion im Verlaufe der Behandlung eingehen. Es zeigte sich nämlich, daß die gleich starke positive Reaktion bei dem größten Teile der Sera in ganz verschiedener Weise abklang, bald wurde sie früher bei Wärmebindung, bald bei Kältebindung schwächer, bald war sie nur noch bei Wärme- respektive Kältebindung positiv, bevor sie ganz negativ wurde. Wir haben darauf schon in der ersten Mitteilung hingewiesen und betont, daß der anscheinend gleich starke Ausfall der Reaktion in Wirklichkeit nicht gleich stark zu sein braucht, es treten nur bei den angegebenen Versuchsbedingungen Unterschiede nicht in Erscheinung. Diese werden aber deutlich, wenn während der Kur die Reaktion schwächer wird. Es ergibt sich nun bei genauer Beobachtung dieser Verhältnisse, daß im Primär- und Sekundärstadium der Prozentsatz der nur noch mit einer von beiden Methoden erhaltenen positiven Reaktion bei Abklingen während der Kur ungefähr gleich war, eher war im Sekundärstadium eine größere Hartnäckigkeit der Kältebindungsreaktion gegen den Einfluß des Salvarsans und Quecksilbers festzustellen. Im Tertiärstadium wurde das längere Bestehenbleiben der Kältebindungsreaktion in $19^1/_2$% der „gleich positiven" Fälle gegenüber $3^1/_2$% der Wärmebindungsreaktionen gefunden, eine Beobachtung, die uns den Wert der Jacobthalschen Modifikation auch als therapeutische Kontrolle vor Augen führt.

Wie ich bereits in Gemeinschaft mit Zimmern festgestellt



habe, sind für den verschiedenen Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei Wärme- und Kältebindung im wesentlichen gewisse Eigentümlichkeiten des Serum verantwortlich zu machen. Wir konnten seiner Zeit diese Tatsache durch vergleichende Prüfungen verschiedener Extrakte, sowie durch Untersuchungen an aktiven Seren erhärten, die zeigten, daß diese fast stets bei Wärmebindung stärkeren Ausfall der Komplementbindungsreaktion gaben, wenn man zum Versuch kein Meerschweinchenserum, sondern das im Menschenserum vorhandene Komplement benutzte. Überhaupt fand sich, daß die antikomplementäre Wirkung aktiven normalen Menschenserums in Verbindung mit Extrakt im Gegensatz zum inaktiven beim Digerieren in der Wärme fast durchweg stärker zum Ausdruck kam, als in der Kälte. Diese Anschauungen werden durch die vorliegenden Untersuchungen gestützt. Es würden sich danach die inaktiven Sera von Menschen in der Frühperiode der Syphilis in ihrem serologischen Verhalten gegenüber Temperatureinflüssen den aktiven Seren nähern, während Sera, die in der Spätperiode gewonnen sind, sich bezüglich ihrer antikomplementären Wirkung beim Digerieren mit alkoholischen Organenextrakten ähnlich dem Meerschweinchenserum verhalten. Dieses gibt ja, wie Guggenheimer,[1]) sowie Altmann und Zimmern[1]) gezeigt haben, in Verbindung mit alkoholischen Organextrakten die stärkeren Hemmungen der Hämolyse fast stets beim Digerieren bei niedriger Temperatur.

Diese Erwägungen legen nun den Gedanken nahe, ob nicht ebenso wie durch Besonderheiten des Menschenserums auch durch zufällige Verschiedenheiten des Meerschweinchenserums ein verschiedenartiger Einfluß der Temperatur auf den Ablauf der Wassermannschen Reaktion zustande kommen könne. In den früheren Versuchen haben wir einen solchen Einfluß des Meerschweinchenserums experimentell nicht feststellen können. Bei den oben mitgeteilten Untersuchungen haben sich uns jedoch Anhaltspunkte ergeben, daß möglicherweise dem Meerschweinchenserum ebenfalls eine gewisse Mitwirkung an dem Zustandekommen des hier besprochenen Phänomens zugeschrieben werden muß. Es ist mir bei meinen Versuchen aufgefallen, daß sich während eines gewissen Zeit-

[1]) l. c.

raumes die Zahl der positiven Reaktionen bei Wärmebindung gegenüber denen bei Kältebindung vermehrte. Die Meerschweinchen, die während dieser Zeit das Komplement lieferten, entstammten einer besonderen Quelle, sie waren ziemlich klein und gaben ein verhältnismäßig schwach hämolytisch wirkendes Komplement. Auch zeigten unsere Extrakte, die sonst so gut wie keine antikomplementären Eigenschaften hatten, mit diesen Seren öfters stärkere Eigenhemmung. Wir waren genötigt, mit größeren Ambozeptorüberschüssen zu arbeiten.

Ich habe, um zu vergleichenden Werten zu gelangen, die Resultate der Wassermannschen Reaktion bei Verwendung dieses Meerschweinchenserums (*b*) sowie die Resultate, die mit Meerschweinchenseren anderer Herkunft (*a*) erhalten wurden, in Tabelle III einander gegenübergestellt. Die verwendeten Extrakte waren natürlich die gleichen.

Tabelle III.

bei Verwendung von Meerschweinchenserum		Es reagierten bei Wärme- und Kältebindung					
		negativ	gleich positiv	deutlich verschieden und zwar: bei Wärmebindung stärker	deutlich verschieden und zwar: bei Kältebindung stärker	absolut verschieden und zwar: positiv nur bei Wärmebindung	absolut verschieden und zwar: positiv nur bei Kältebindung
a)	Zahl	179	597	46	77	53	102
	%	—	68	5	9	6	12
b)	Zahl	45	186	24	18	31	25
	%	—	67	$8^1/_2$	$4^1/_2$	11	9

Aus der Tabelle III ergibt sich, daß von 1054 mit dem Komplement *a* untersuchten Seren 179 negativ reagierten, von den restierenden 875 sind 597 = 68% gleich positiv, deutlich verschieden sind 123, davon 46 = 5% in der Wärme, 77 = 9% in der Kälte stärker, der Rest von 155 zeigt eine absolute Differenz des Reaktionsausfalls, indem 53 = 6% nur bei Wärmebindung, 102 = 12% nur bei Kältebindung

positiv sind. Von 324 mit dem Komplement *b* untersuchten Seren sind 45 negativ, von dem Rest von 279 sind 186 = 67% gleich positiv. 24 = 8½% in der Wärme stärker, 13 = 4½% in der Kälte, die übrigen 56 Sera waren absolut verschieden und zwar gaben 31 = 11% nur bei Wärmebindung, 25 = 9% nur bei Kältebindung positive Wassermannsche Reaktion.

Tabelle IV.

Stadium der Syphilis	bei Verwendung von Meerschweinchen-Serum	Es reagierten bei Wärme- und Kältebindung					
		negativ	gleich positiv	deutlich verschieden und zwar		absolut verschieden und zwar	
				stärker bei Wärmebindung	stärker bei Kältebindung	positiv nur bei Wärmebindung	positiv nur bei Kältebindung
Primäres	*a*) Zahl	55	54	12	12	34	4
	%	—	47	10	10	30	3
	b) Zahl	124	24	8	1	18	2
	%	—	45	15	2	34	4
Sekundäres	*a*) Zahl	4	262	23	11	14	11
	%	—	82	7	3	5	3
	b) Zahl	1	86	7	1	6	1
	%	—	85	7	1	6	1
Tertiäres	*a*) Zahl	120	281	11	54	5	87
	%	—	64	2½	12	1	20½
	b) Zahl	32	76	9	11	7	22
	%	—	61	7	9	5½	17½

Während also bei Verwendung des einen Meerschweinchenserums 6% mehr positive Reaktionen bei Kältebindung erhalten wurden, überwogen bei Verwendung eines anderen umgekehrt die mit Hilfe der Wärmebindung erhaltenen positiven Resultate die der Kältebindung um 2%.

Die Verteilung der Ergebnisse auf die einzelnen Stadien der Syphilis gibt die Tabelle IV wieder.

Sie zeigt, daß auch bei Verwendung des Meerschweinchenserums *b* die Resultate der Jakobsthalschen Methode im Spätstadium der Syphilis noch immer ausgezeichnete sind, da

sie 12% mehr positive Sera aufdeckt als das übliche Verfahren.

Wie die vorliegenden Untersuchungen aufs deutlichste erweisen, haben wir augenscheinlich für den verschiedenartigen Ausfall der Wassermannschen Reaktion je nach dem Ablauf der ersten Phase bei höherer oder niederer Temperatur neben besonderen Eigentümlichkeiten des Menschenserums auch solche des Meerschweinchenserums verantwortlich zu machen. Da ich jedoch über vergleichende Untersuchungen mit den beiden verschiedenen Meerschweinchenseren und ein und denselben Menschenseren nicht verfüge, und ich mich daher lediglich auf die statistische Beurteilung beschränken muß, möchte ich die endgültige Entscheidung der Frage, ob wirklich die Beschaffenheit des Meerschweinchenserums oder sonstige vorläufig nicht zu übersehende Eigentümlichkeiten anderer Komponenten für den Ablauf der Reaktion maßgebend sind, dahingestellt sein lassen. Für die erste Auffassung spricht nun des weiteren das Verhalten des Meerschweinchenserums *b* zu den von mir verwendeten Extrakten. Daß diese in Gemeinschaft mit dem Serum stärkere Eigenhemmung zeigten, habe ich schon erwähnt. Diese Eigenhemmung war aber nicht immer, wie es sonst das Übliche ist, stets bei Kältebindung wesentlich stärker, sondern zuweilen entweder gleich oder in einigen seltenen Fällen sogar bei Wärmebindung stärker. Diese Tatsache kann natürlich nur aus Besonderheiten des Meerschweinchenserums erklärt werden. Das gleiche scheint mir für folgende Beobachtungen zuzutreffen. Ich habe bei Untersuchungen des zu verschiedenen Zeiten entnommenen Serums ein und desselben Patienten eine sich über eine mehrmonatliche Beobachtungszeit erstreckende Konstanz der individuellen Serumqualitäten gegenüber der Wärme- und Kältebindung feststellen können. Syphilitische Sera, die z. B. bei Kältebindung stärker reagierten als bei Wärmebindung, behielten diese Eigenschaft während einer längeren Beobachtungszeit. Von dieser Regel sah ich nun mehrere Ausnahmen, indem bei einer Anzahl von Patienten, deren Sera vorher mit Komplementa bei ein oder mehrfacher Untersuchung den stärkeren Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei Kältebindung gegeben hatten, bei späteren



Blutentnahmen Sera erhalten wurden, die mit dem Meerschweinhenserum *b* die stärkere Komplementbindung in der Wärme zeigten.

Sollte also die Annahme einer Bedeutung der Meerschweinchenserumbeschaffenheit, zu der ich nach den mitgeteilten Befunden an erster Stelle neige, zutreffen, so scheint sich des weiteren aus meinen Beobachtungen zu ergeben, daß das Serum alter Meerschweinchen die Resultate mehr nach der Seite der Kältebindung verschiebt, während junge Meerschweinchen ein in umgekehrtem Sinne wirkendes Serum liefern. Je nach den besonderen Qualitäten des Komplementträgers wird sich ebenfalls die praktische Brauchbarkeit der Jacobsthal schen Modifikation richten.

Gehen wir nun von der Annahme des eben diskutierten Einflusses des Meerschweinchenserums auf den Ausfall der Wassermannschen Reaktion aus, so erhebt sich die Frage, welcher Eigenschaft des Meerschweinchenserums die entscheidende Rolle beim Ausfall der Wassermannschen Reaktion unter veränderten Temperaturbedingungen zukommt, ob seiner Eigenschaft als Komplementträger oder anderen Serumbestandteilen. Wir sind dieser Frage, wie Versuche der ersten Mitteilung dartun, schon früher experimentell näher getreten. Von der Beobachtung ausgehend, daß Sera, die inaktiv bei Kältebindung stärker positiv reagieren, aktiv das umgekehrte Verhalten zeigen können, haben wir das Komplement nach einer von Wechselmann angegebenen Methode mit Bariumsulfataufschwemmungen auszufällen versucht. Die so vorbehandelten Sera zeigten die gleichen Verhältnisse wie vorher. Wir zogen daraus den Schluß, daß dem Komplement an dem Zustandekommen des Phänomens ein entscheidender Anteil nicht zugeschrieben werden könne. Ich habe nun nachträglich in einer Berichtigung darauf aufmerksam gemacht, daß, wie dies auch Stern[1]) und Franz Blumenthal[2]) mitteilen, durch die Wechselmannsche Methode eine völlige Beseitigung des Komplements nicht erzielt wird, daß also diese

---

[1]) Stern, M. Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie Bd. V. u. XIII.

[2]) Blumenthal, Franz. Dermatologische Zeitschrift 1912, Heft 9.

Befunde einer weiteren Prüfung bedürfen. Es wurden zu diesem Zwecke nach einer von Friedberger und Salecker[1]) bei Tierseren und von Blumenthal[2]) bei Menschenseren angewendeten Methode das Komplement aus dem aktiven Menschenserum durch Kaolin ausgefällt, nachdem wir in einer Reihe von Vorversuchen die Blumenthalschen Angaben bestätigen konnten. Um jeden Einwand einer Beeinflussung der Reaktion durch die Berührung des Kaolins mit dem Serum auszuschließen, haben wir auch das inaktive Serum in der gleichen Weise vorbehandelt wie das aktive.

Der Versuch gestaltete sich im einzelnen folgendermaßen:

Fallende Mengen alkoholischen Rinderherzextraktes wurden:

in Reihe I mit je 0·25 *ccm* eines 1:10 verdünnten aktiven luetischen Serums,

in Reihe II mit je 0·25 *ccm* des 1:10 verdünnten inaktiven Serums,

in Reihe III mit je 0·25 *ccm* des aktiven mit Kaolin vorbehandelten und entsprechend verdünnten Serums,

in Reihe IV mit je 0·25 *ccm* des inaktiven mit Kaolin vorbehandelten und entsprechend verdünnten Serums unter Zufügen von je 0·25 *ccm* 1:10 verdünnten Meerschweinchenserums digeriert und zwar in den Reihen I A, II A, III A, IV A, $1^1/_4$ Stunde im Eisschrank, in den Reihen I B, II B, III B, IV B $1^1/_4$ Stunde im Brutschrank, dann erfolgte Zusatz von Ambozeptor und Blut. Das Resultat gibt Tabelle V wieder.

Tabelle V.

Extraktmengen Verdünnung 1:6 ccm	Grad der eingetretenen Hämolyse							
	I. Serum aktiv		II. Serum inaktiv		III. Serum aktiv vorbehandelt mit Kaolin		IV. Serum inaktiv vorbehandelt mit Kaolin	
	A	*B*	*A*	*B*	*A*	*B*	*A*	*B*
0·25	0	0	Spür.	fast k.	0	0	Spürchen	komplett
0·15	Spür.	0	Spür.	fast k.	Spür.	Spür.	Spürchen	komplett
0·1	kompl.	fast k.	Spür.	fast k.	stark	stark	wenig	komplett
0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	komplett	komplett

[1]) Friedberger, E. und Salecker. Zeitschrift für Immunitätsforschung Bd. XI. p. 574.

[2]) Blumenthal, Franz. Dermatologische Zeitschrift. 1912. Heft 9.

Aus der Tabelle ergibt sich in Übereinstimmung mit früheren Befunden, daß ein Serum, welches in inaktivem Zustande nur bei Kältebindung Komplementbindung gibt, an der durch die Vorbehandlung mit Kaolin nichts geändert wird, aktiv bei Wärme- und Kältebindung reagiert, obwohl die Stärke der Komplementbindung, wie aus dem Röhrchen mit der geringsten Extraktmenge ersichtlich ist, im ganzen abgenommen hat. Reihe III zeigt nun deutlich, daß auch nach Entfernung des Komplements die Reaktion gleichsinnig ausfällt wie in Reihe I. Diese Befunde haben wir bei einer Reihe luetischer Sera bestätigen können, doch möchten wir darauf aufmerksam machen, daß nur ein Teil der menschlichen Sera bei der Wassermannschen Reaktion, also zusammen mit Meerschweinchenserum, aktiv in der Wärme stärker reagiert, es hängt dies, wie wir oben gesehen haben, noch von anderen Umständen ab, z. B. von dem Stadium der Syphilis, vom Meerschweinchenserum usw.

Wir müssen also für die eigenartige Reaktionsweise des aktiven Menschenserums nicht das Komplement, sondern sonstigen Serumbestandteilen die entscheidende Rolle zuweisen.

Daß übrigens normale aktive Menschensera beim Digerieren mit alkoholischen Organenextrakten bei Brutschranktemperatur die Tendenz haben, antikomplementäre Wirkungen zu entfalten, ist nach den ersten Mitteilungen von Sachs und Altmann durch zahlreiche Autoren festgestellt worden. Wie stark diese Eigenschaft ist, tritt am deutlichsten zutage, wenn wir aktive Menschensera ohne Meerschweinchenserum mit Organextrakten digerieren, wir haben dies bereits in der ersten Mitteilung hervorgehoben.

Die hämolysehemmende Wirkung solcher Sera kann, wie bekannt, durch Einwirkungen thermischer und chemischer Art vermindert werden z. B. durch Inaktivieren und, wie unsere Untersuchungen zeigen, durch Herabsetzen der Temperatur, während des Digerierens von Serum und Extrakt, denn bei Ablauf der Bindungsphase im Eisschrank geben aktive Menschensera in Verbindung mit Extrakten fast durchweg ganz erheblich



geringere Hämolysehemmung als bei Bindung im Brutschrank. Beim Meerschweinchenserum ist dies gerade umgekehrt.

Es ist selbstverständlich, daß diese in Eigentümlichkeiten der Sera gelegenen Hemmungstendenzen sich bei der Komplementbindungsreaktion gegenseitig beeinflussen werden.

Diese Tatsache wird durch folgenden Versuch deutlich zur Anschauung gebracht. Es wurden je 0·25 *ccm* eines inaktivierten 1:10 verdünnten luetischen Serums aus der Spätlatenz mit fallenden Mengen eines alkoholischen Rinderherzextraktes digeriert:

in Reihe I mit 0·25 *ccm* 1:12 verdünnten aktiven Meerschweinchenserums,

in Reihe II mit 0·25 *ccm* 1:5 verdünnten aktiven normalen Menschenserums,

in Reihe III mit 0·1 *ccm* desselben 1:2 verdünnten, mit Kaolin vorbehandelten aktiven Menschenserums, sowie 0·15 *ccm* 1:7 verdünnten aktiven Meerschweinchenserums (desselben wie in Reihe I) und zwar in den Reihen I A, II A, III A, $1^1/_4$ Stunden im Eisschrank, in den Reihen I B, II B und III B $1^1/_4$ Stunden im Brutschrank, dann erfolgte Zusatz von Ambozeptor und Blut.

Das Resultat gibt Tabelle VI wieder.

Tabelle VI.

Extraktmengen Verdünnung 1:6 *ccm*	Grad der eingetretenen Hämolyse					
	I. syphilitisches Menschenser. inakt. Meerschweinchenserum aktiv		II. syphilitisches Menschenser. inakt. normales Menschenser. aktiv		III. syph. Menschenser. inakt., norm. Menschens. aktiv vorbeh. m. Kaolin, Meerschw.-Serum aktiv	
	A	*B*	*A*	*B*	*A*	*B*
0·25	0	wenig	Spürchen	0	komplett	Spürchen
0·15	Spürchen	komplett	wenig	Spürchen	komplett	komplett
0·1	wenig	komplett	wenig	Spürchen	komplett	komplett
0	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett

Aus der Tabelle ergibt sich, daß das inaktive luetische Serum nur bei Kältebindung deutlich positive Wassermannsche Reaktion gibt, während bei Wärmebindung nur in dem Röhrchen mit der größten Extraktmenge eine partielle Hämolysehemmung zu konstatieren ist (Reihe I). Reihe II dagegen zeigt, daß dasselbe Serum in Verbindung mit aktivem normalem Menschenserum als Komplement stärkere Komplementbindung



bei Wärmebindung gibt, während bei Kältebindung die Reaktion schwächer ist. Dabei ist zu bemerken, daß hier wegen des geringen Komplementgehaltes des Menschenserums eine wesentlich größere Serummenge als von Meerschweinchenserum (in Reihe I) genommen werden mußte, was natürlich für die Umkehrung der Reaktion nicht ohne Bedeutung ist. In Reihe III ist das Komplement aus dem normalen Menschenserum durch Kaolin ausgefällt und dafür die gleiche Menge Meerschweinchenserum wie in Reihe I zugefügt. Auch hier kommt noch die überwiegende Einwirkung des aktiven Menschenserums deutlich zur Anschauung, der den im entgegengesetzen Sinne wirkenden Einfluß des inaktiven spätluetischen Serums und des Meerschweinchenserums überkompensiert. Daß bei dieser Kombination der Ausfall der Wassermannschen Reaktion sehr schwach ist, kann zum Teil daran liegen, daß durch Hinzufügen des normalen Menschenserums der Ambozeptorgehalt erheblich erhöht wird, wodurch, wie bekannt, die Wassermannsche Reaktion mehr oder minder abgeschwächt wird. In Reihe II, wo der Ambozeptorgehalt ebenso groß ist, wird dieser Überschuß durch die geringere Wirksamkeit des Komplementes ausgeglichen.

Unsere Befunde bestätigen die schon früher ausgesprochene Vermutung, daß für den verschiedenartigen Ausfall der Wassermannschen Reaktion je nach dem Ablauf der Bindungsphase bei höherer oder niederer Temperatur im wesentlichen gewisse Besonderheiten des Menschenserums verantwortlich gemacht werden müssen. Diese Serumeigenschaften sind veränderlich und abhängig von thermischen Einflüssen (Inaktivieren) und von der Dauer der syphilitischen Erkrankung, also vom Stadium der Syphilis. Über ihre Abhängigkeit von chemischen Einflüssen wird an anderer Stelle berichtet werden.

Ein Einfluß des Komplements konnte in Übereinstimmung mit früheren Versuchen nicht festgestellt werden, dagegen scheint besonderen Eigentümlichkeiten des Meerschweinchenserums eine ähnliche Rolle beim Zustandekommen des hier diskutierten Phänomens wie dem Menschenserum zugeschrieben werden zu müssen.

Was nun die praktische Bedeutung der vorliegenden Untersuchungen anlangt, so ergeben sich aus ihnen besonders wichtige Folgerungen. Es zeigt sich, wie wir das schon früher deutlich hervorhoben, daß von einer allgemeinen Überlegenheit der Jakobsthalschen Methode über das bisher übliche Verfahren nicht gesprochen werden kann, denn im Primär- und frühen Sekundärstadium ist die Kältebindung der Wärmebindung unterlegen, dafür ergeben meine Versuche, in voller Übereinstimmung mit früheren, eine so erhebliche Überlegenheit der Jacobsthalschen Methode in späteren Stadien der Syphilis, daß ich ihre gleichzeitige Anwendung neben der alten Methode von neuem dringend empfehlen kann.

Es ist selbstverständlich, daß der Wert der Methode nicht nur von der erhöhten Zahl positiver Reaktionen, sondern auch von der Spezifität der erhaltenen Resultate abhängt. Ich habe deshalb den seinerzeit untersuchten 270 Normalseren weitere 144 hinzugefügt, die z. T. von Patienten mit fieberhaften und konsumierenden Erkrankungen gewonnen waren. Auch bei ihnen erhielt ich mit der Kältebindung keinerlei unspezifische Reaktionen, so daß ich auch auf Grund des jetzigen Materials der Jakobsthalschen Methode dieselbe klinische Spezifität zusprechen kann wie dem bisher geübten Verfahren.

Zusammenfassung.

Bei vergleichenden Untersuchungen der Resultate der Wassermanschen Reaktion je nach dem Ablauf der Bindungsphase im Brutschrank oder im Eisschrank (Jakobsthal) wurden in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen folgende Befunde erhoben:

1. Bei 1368 Seren verschiedener Stadien der Syphilis wurden bei Kältebindung 3% mehr positive Resultate erhalten als bei Wärmebindung.

2. Diese Vermehrung der positiven Resultate bei Kältebindung erstreckt sich nicht gleichmäßig auf alle Stadien der Syphilis, es bestehen vielmehr weitgehende Differenzen im Verhalten der Sera aus dem Primär-, Sekundär- und Tertiärstadium.

3. Im Primärstadium waren die Resultate der Wassermannschen Reaktion bei Wärmebindung denen bei Kältebindung um $27\frac{1}{2}\%$ überlegen.

4. Auch im frühen Sekundärstadium fand sich eine Überlegenheit der Wärmebindung um $2\frac{1}{2}\%$.

5. Dagegen überwogen im Spätstadium die Resultate der Kältebindung die der Wärmebindung um $17\frac{1}{2}\%$.

6. Es darf deshalb die Jakobsthalsche Methode nur neben dem bisher üblichen Verfahren angewendet werden.

7. Die gleichzeitige Anwendung beider Methoden wird auf Grund der außerordentlich günstigen Resultate in der wichtigen Zeit der Nachbeobachtung aufs Angelegentlichste empfohlen.

8. Aus Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Komponenten des Wassermannschen Versuches auf die durch Temperatureinflüsse veränderten Reaktionsverhältnisse ergibt sich, daß dem Komplemente eine wesentliche Rolle bei dem Ausfall der Reaktion je nach dem Ablauf der Bindungsphase bei höherer oder niederer Temperatur nicht zugeschrieben werden kann.

9. Dagegen scheinen für das Zustandekommen des Phänomens gewisse Besonderheiten sowohl des Menschen- als auch des Meerschweinchenserums verantwortlich gemacht zu werden müssen.

Eingelaufen am 3. Mai 1913.



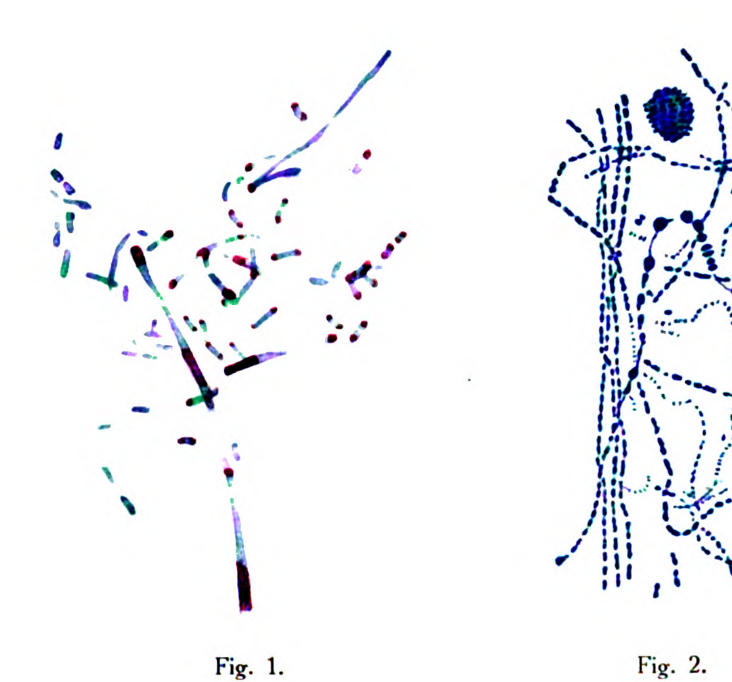


Fig. 1. Fig. 2.

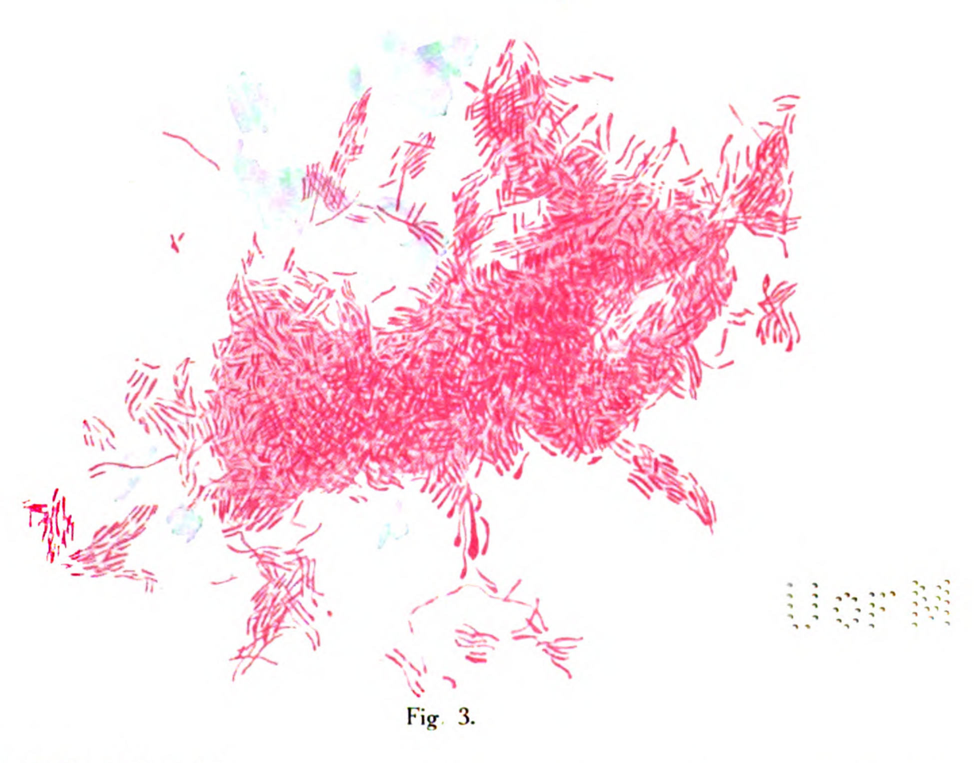


Fig. 3.

Fig. 1, 3. G. Boëthius del.
Fig. 2. Reenstierna del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 4.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 4, 5, 9. G. Boëthius del.
Fig. 6, 7, 8. Reenstierna del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.



Fig. 31.

Fig. 32.

Fig. 33.

Fig. 34.

Fig. 35.

Fig. 36.

Reenstierna del. Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.

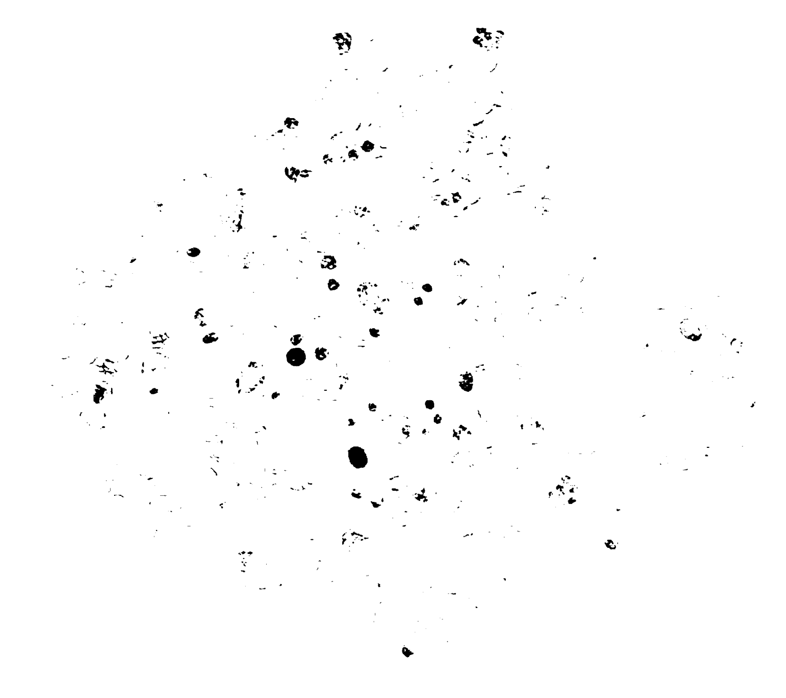


Fig. 37.

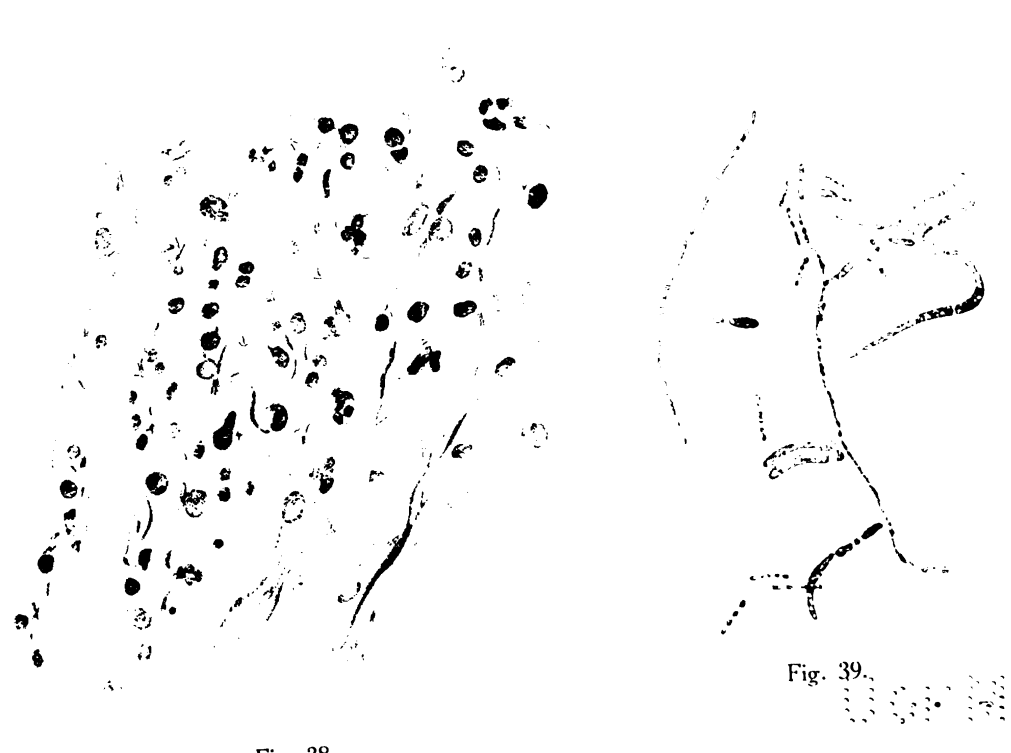


Fig. 38. Fig. 39.

Fig. 37, 38. A. Dahlgren del.
Fig. 39. Reenstierna del.

Klisch. von Bagges Söners A. B., Stockholm.

Reenstierna: Lepra.



Fig. 1

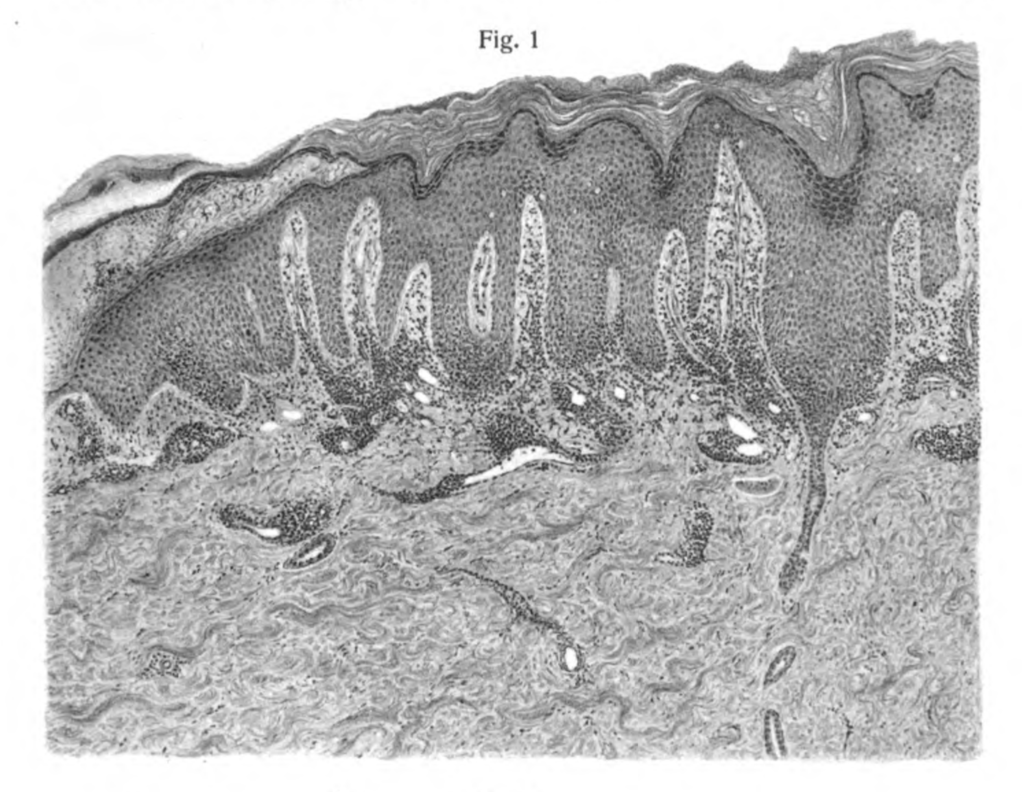
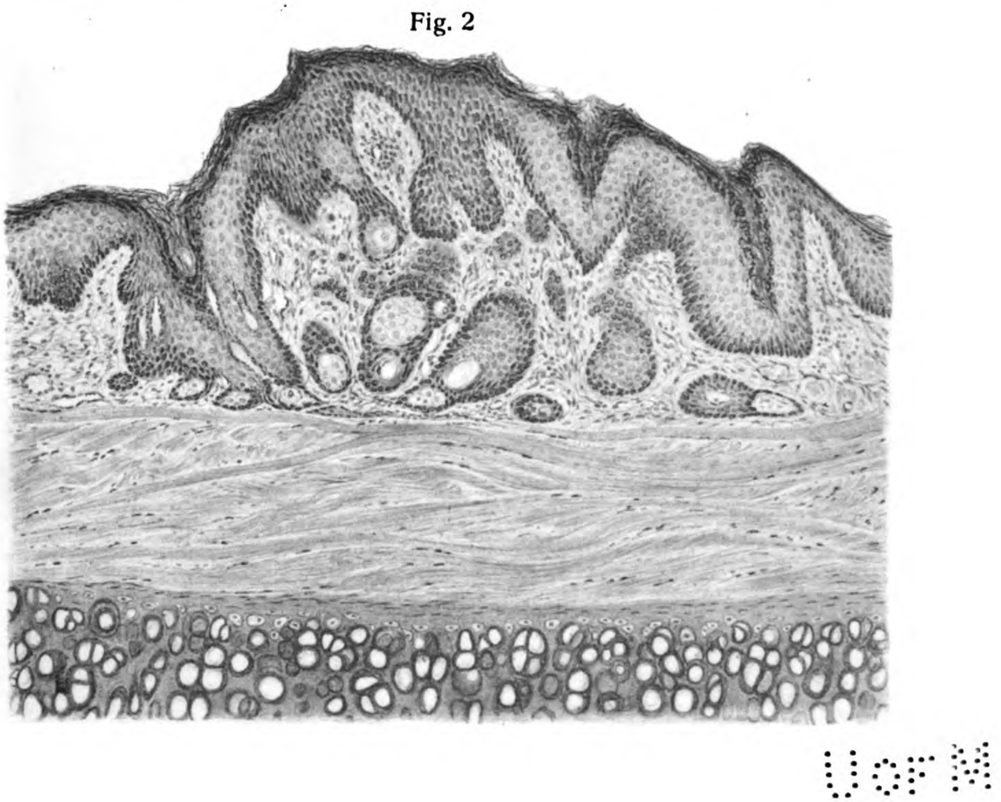


Fig. 2



Sachs: Wirkung von Anilinfarbstoffen aufdie Haut.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.

Fig. 3

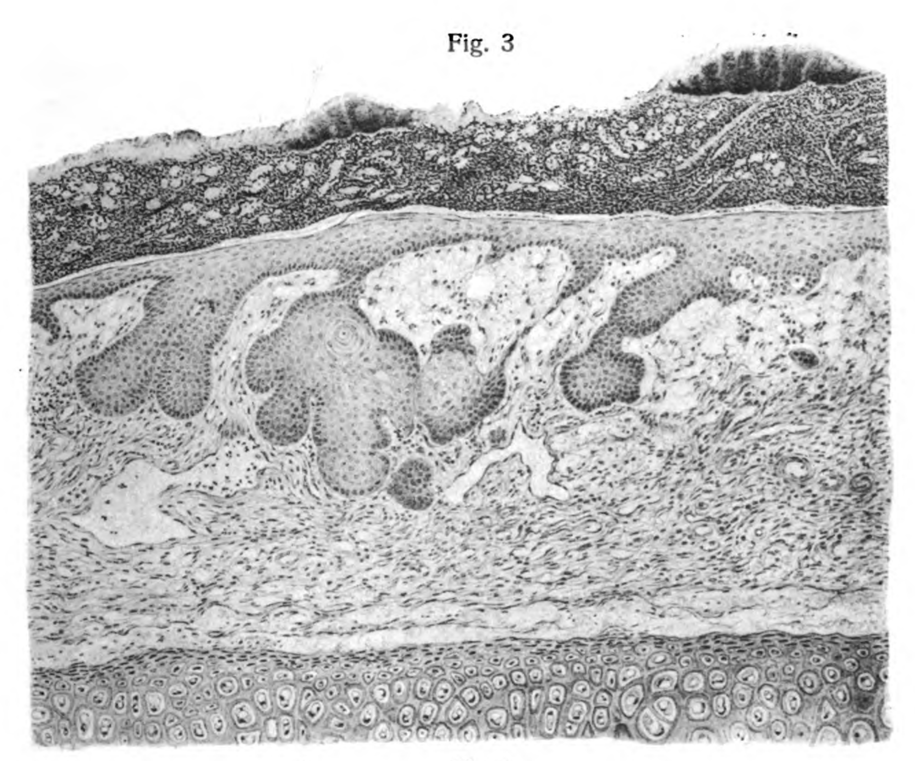
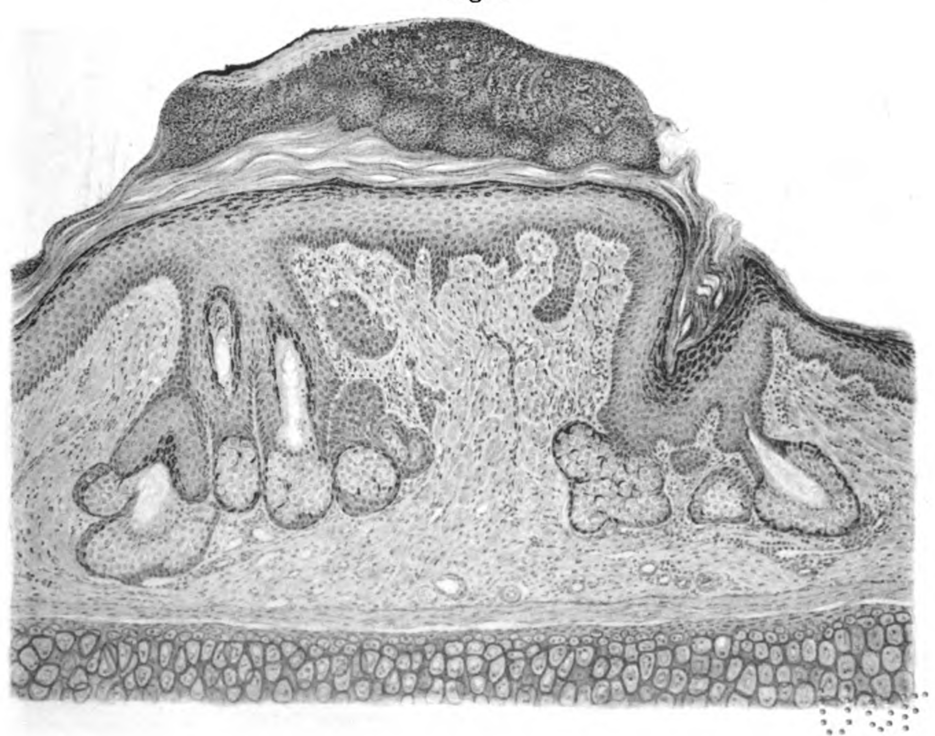


Fig. 4



Sachs: Wirkung von Anilinfarbstoffen auf die Haut.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.





Fig. 5

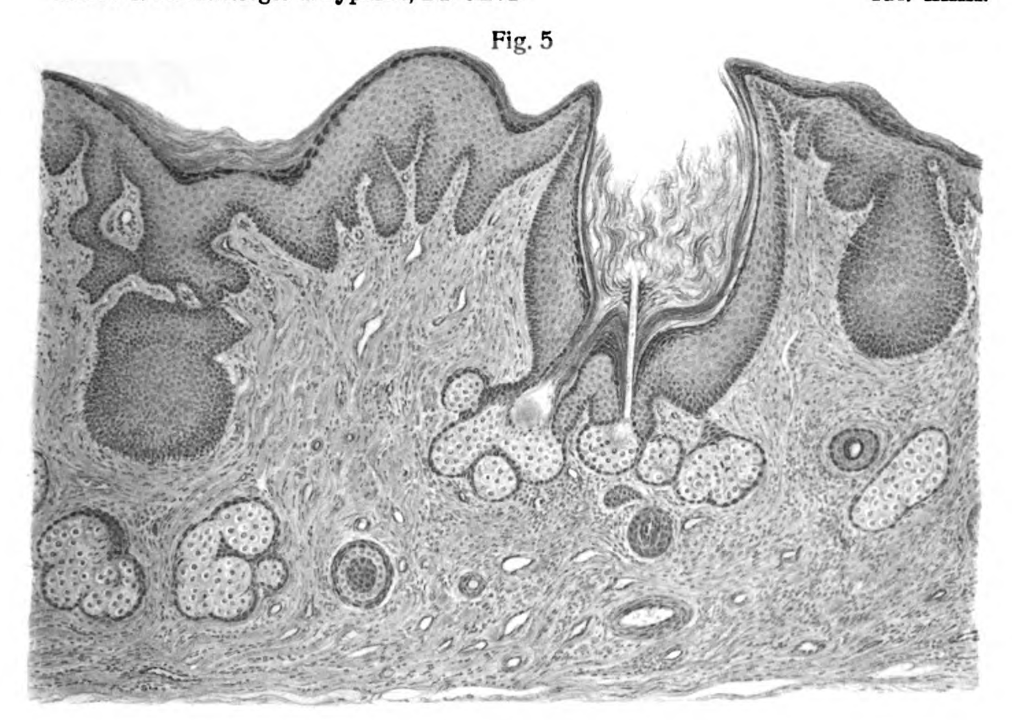
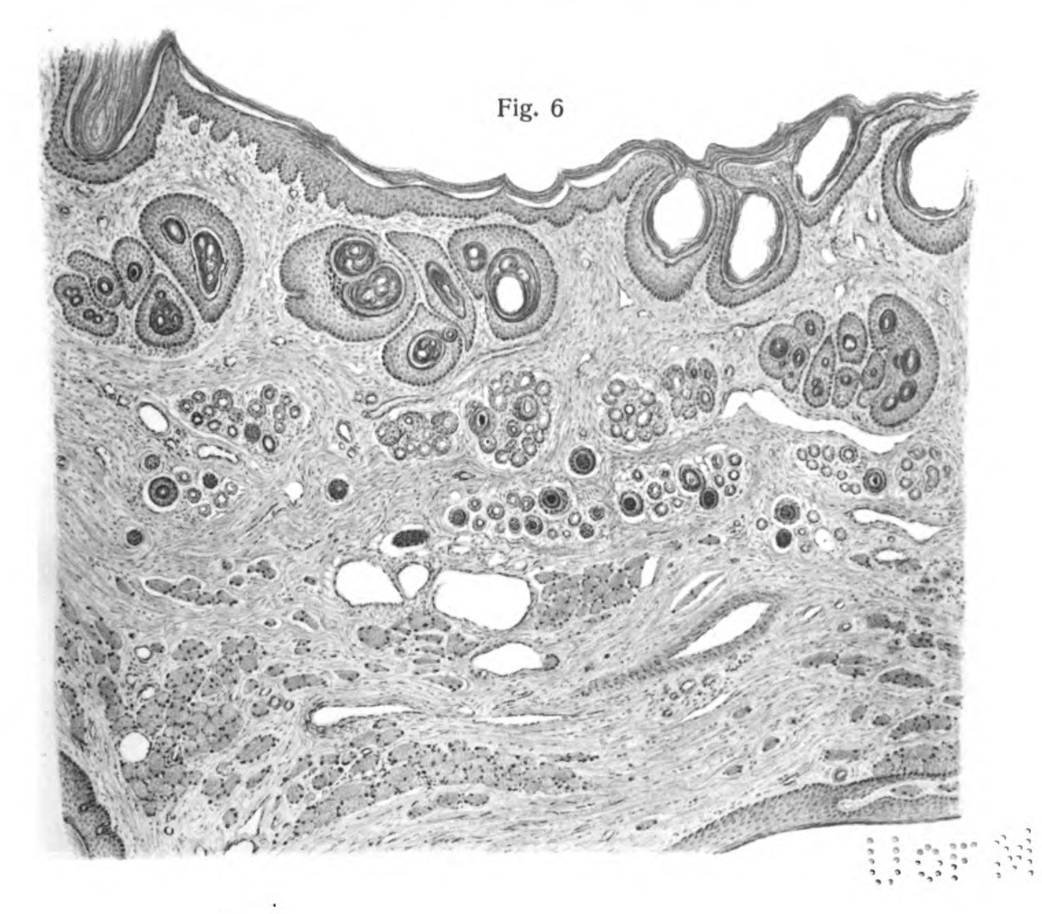


Fig. 6



Sachs: Wirkung von Anilinfarbstoffen auf die Haut.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.



Fig. 7

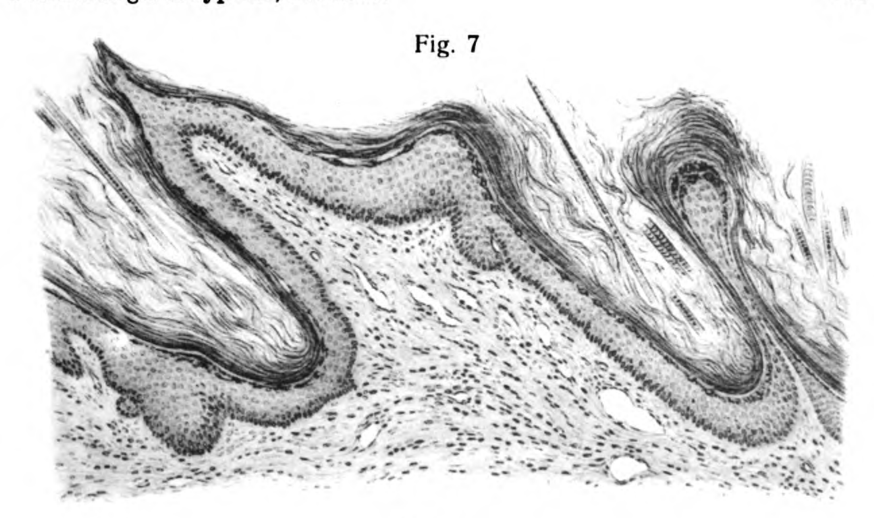


Fig. 8

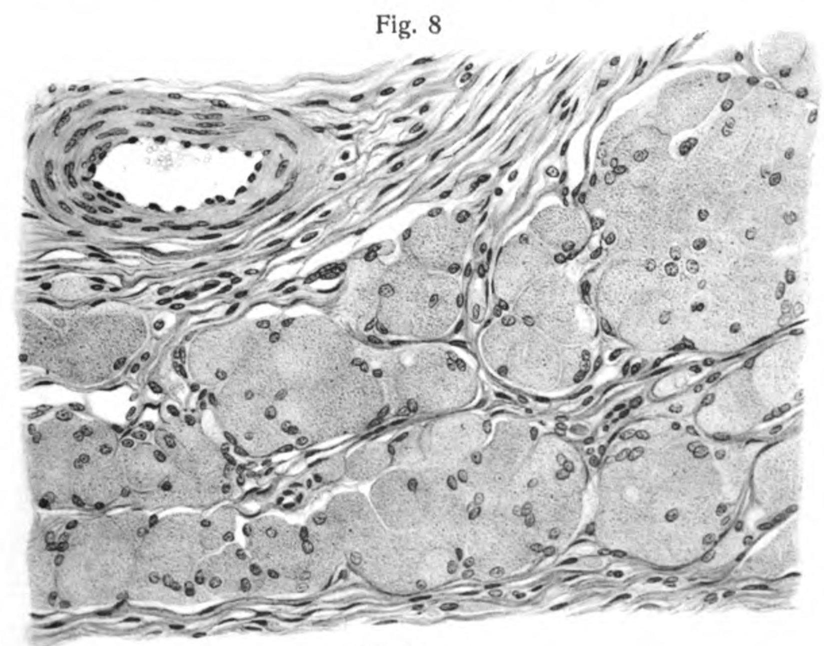
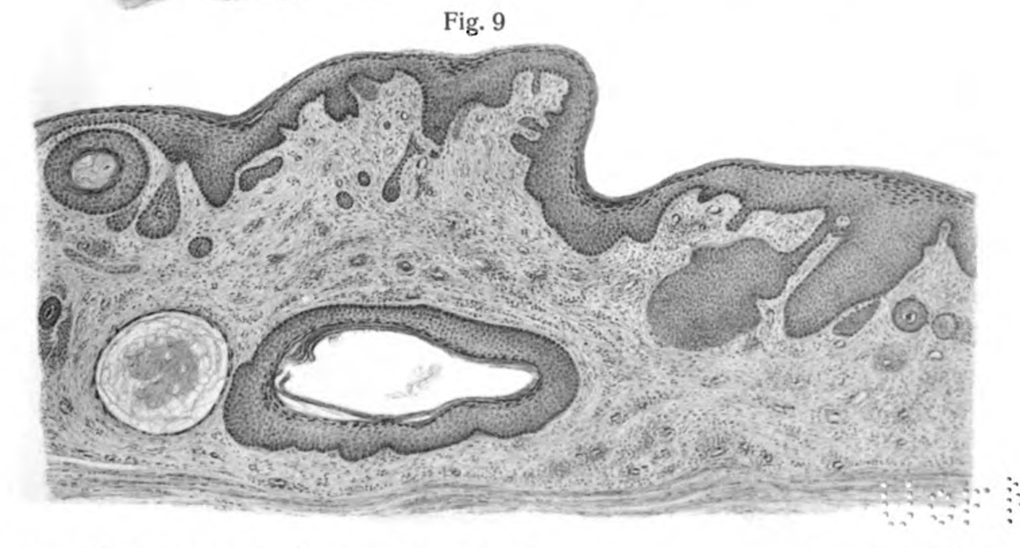


Fig. 9



Sachs: Wirkung von Anilinfarbstoffen auf die Haut.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.





Fig. 1



Fig. 2



Kraus, Akne neonatorum.

Lith. Paul S. Kindler Leipzig.

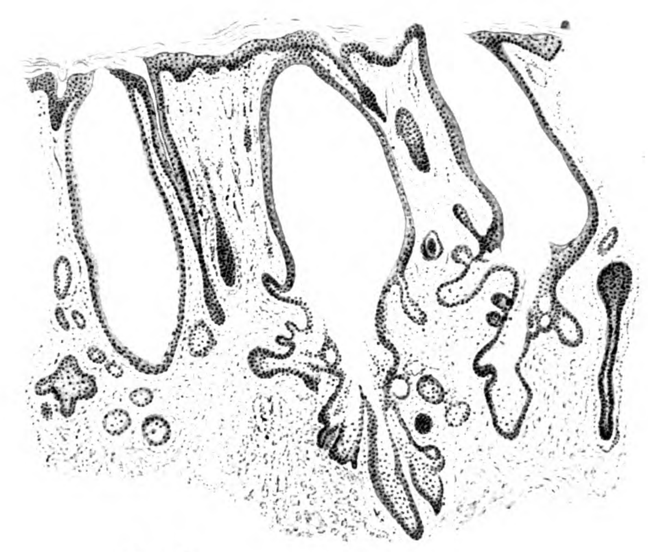


Fig. 3

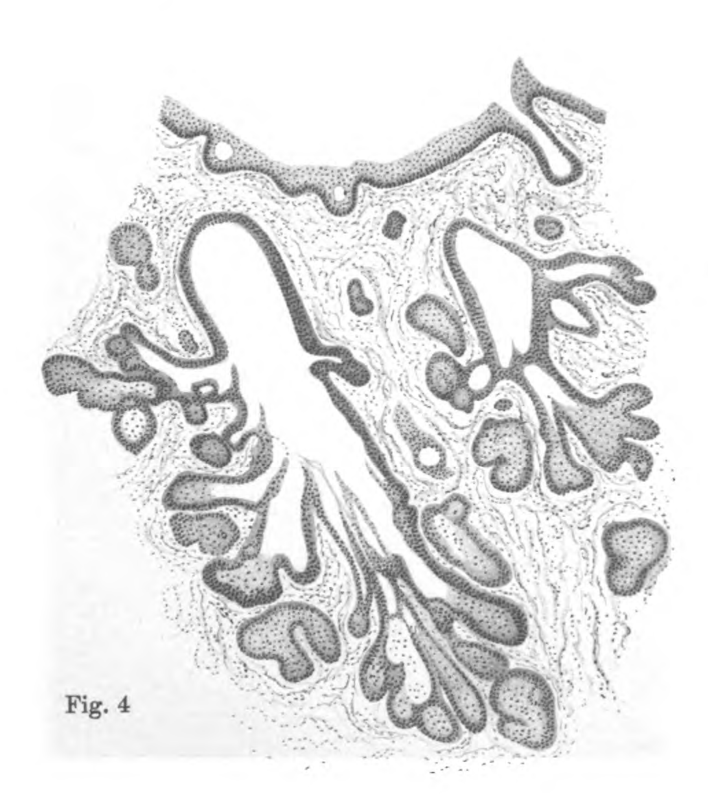
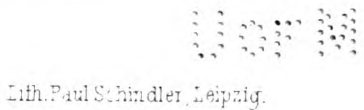


Fig. 4



Kraus, Akne neonatorum.

Lith. Paul Schindler, Leipzig.



Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

Kraus: Flaschenbazillus.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.

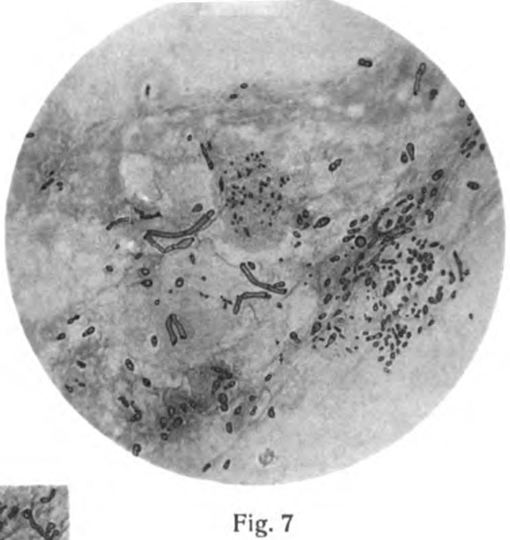


Fig. 7

Fig. 8

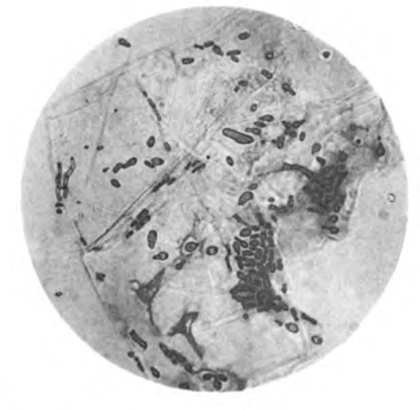


Fig. 9

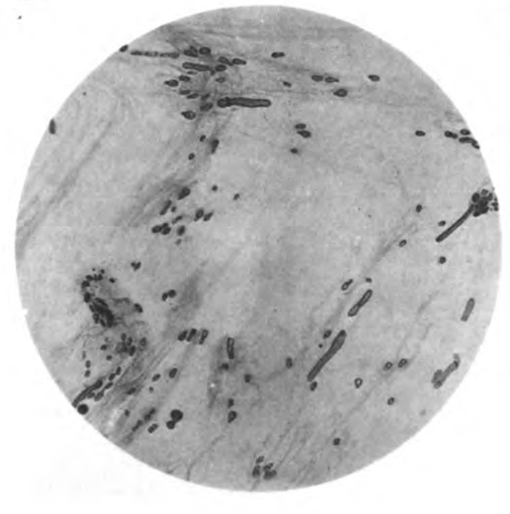


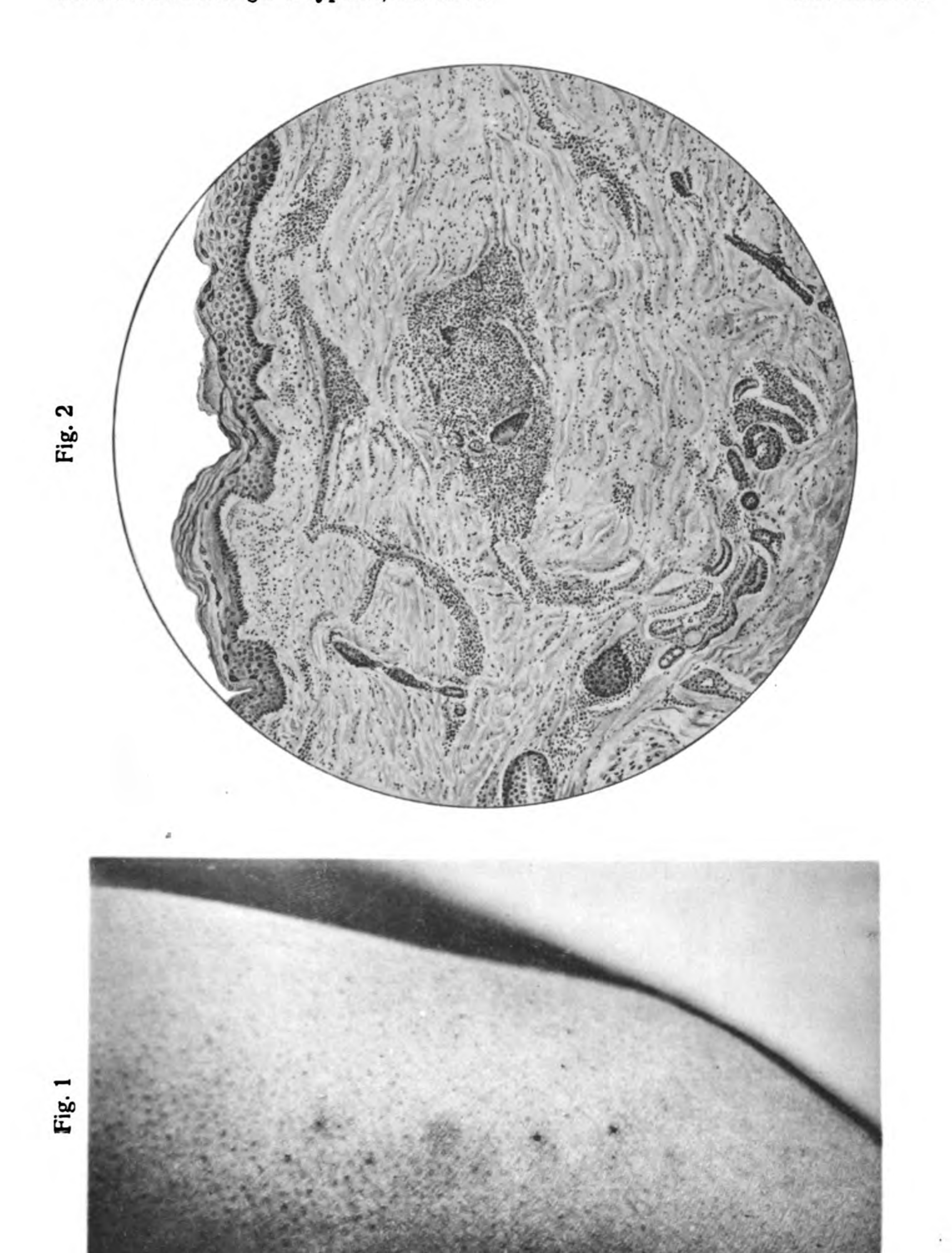
Fig. 10



Kraus: Flaschenbazillus.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.





Bloch: Lupus erythematodes.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.

2.

3.

1.

4a.

4b.

5a.

5b.

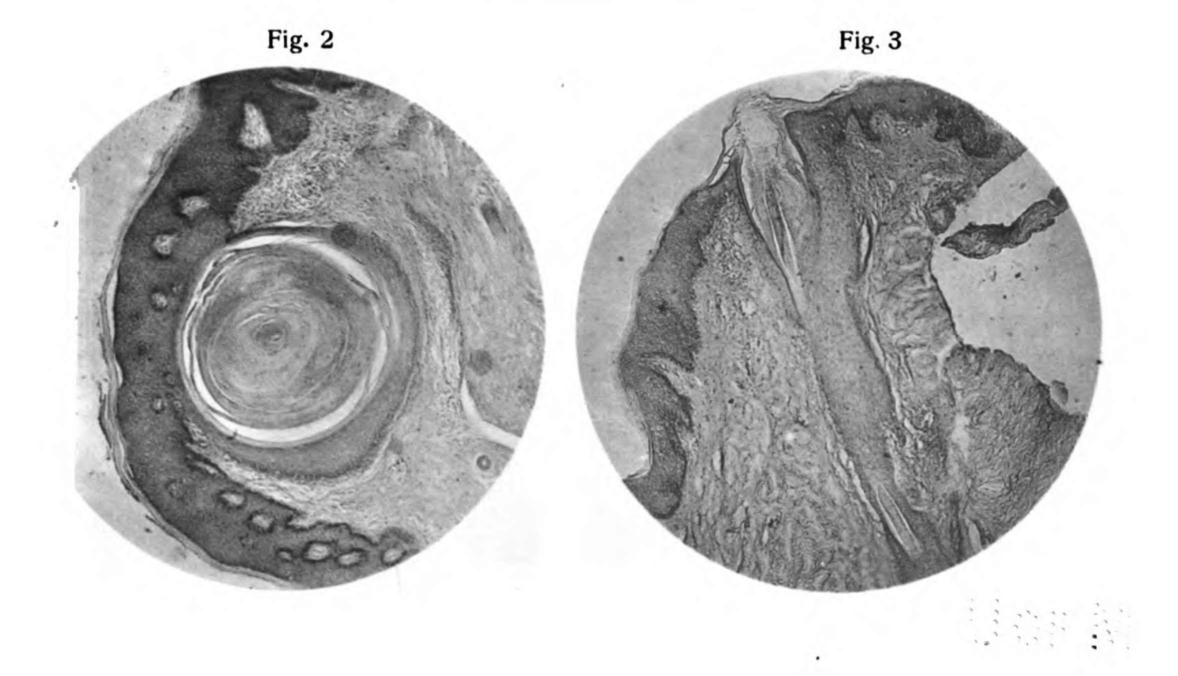
Stein, Chronischer Rotz.

Lith. Paul Schindler Leipzig.



Fig. 1

Fig. 2 Fig. 3



Coppolino: Keratosis follicularis spinulosa.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.



Hecht: Sporotrichosis.



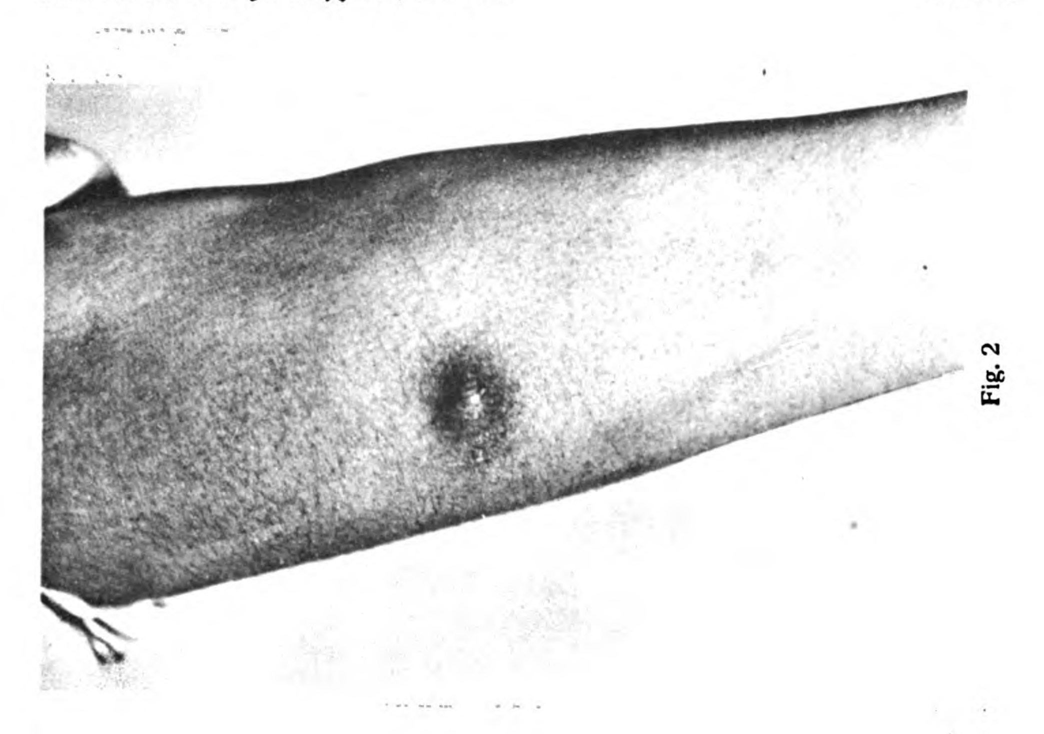
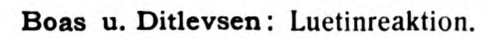


Fig. 2



Fig. 1



Boas u. Ditlevsen: Luetinreaktion.

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN

Archiv f. Dermatologie u. Syphilis, Bd. CXVI.

Taf. XLII.

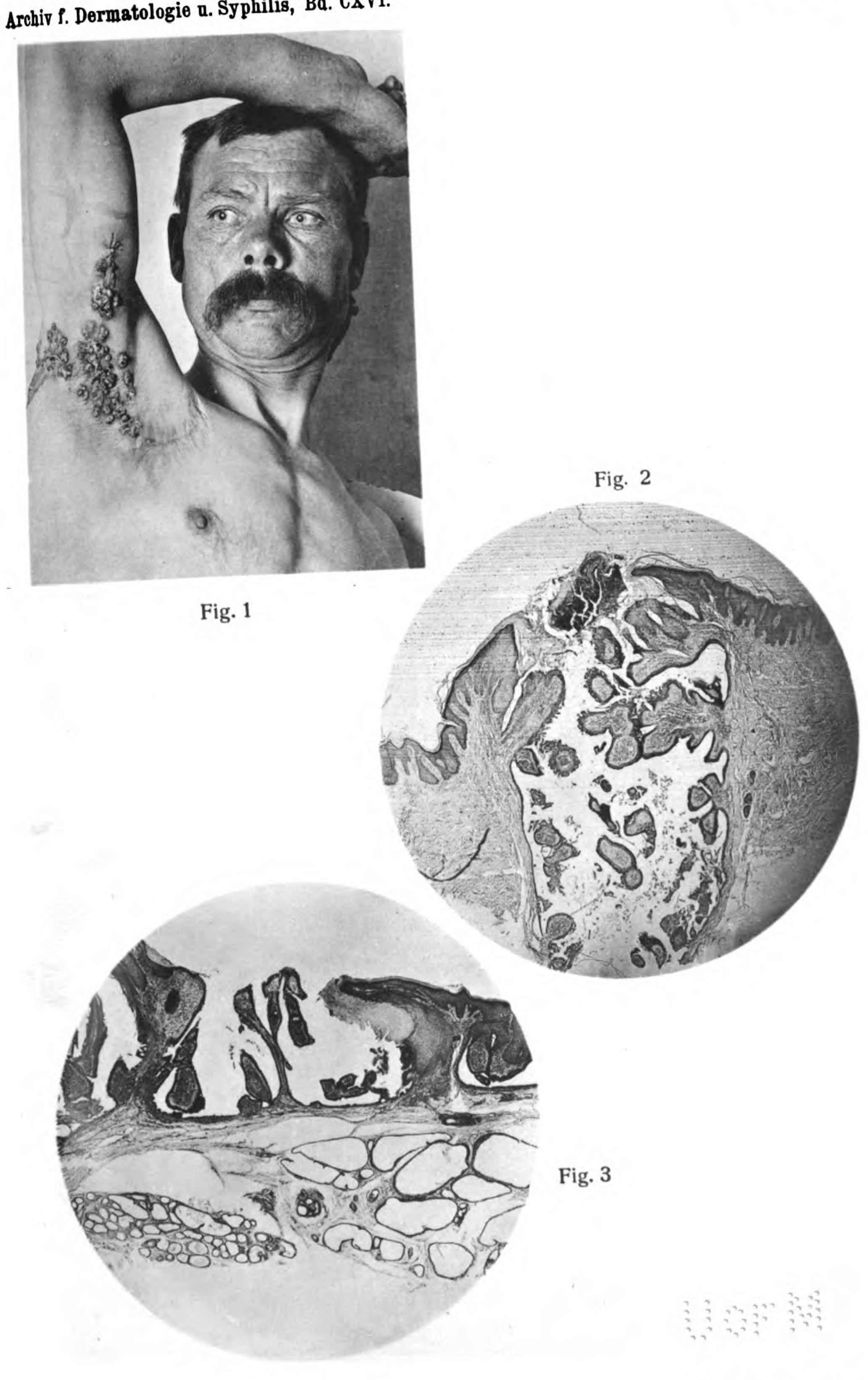


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.

Werther: Syringadenoma.

Fig. 4

Fig. 6

Fig. 5

KUNSTANSTALT MAX JAFFÉ, WIEN.

Werther: Syringadenoma.

Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick.

Originale.

Archiv
für
Dermatologie und Syphilis.

Unter Mitwirkung von

und in Gemeinschaft mit

Doutrelepont, Bonn **Finger**, Wien **Jadassohn**, Bern **Kreibich**, Prag **Lesser**, Berlin **Riehl**, Wien **Veiel**, Cannstatt **Wolff**, Straßburg

herausgegeben von

A. Neisser, Breslau und W. Pick, Wien.



CXVI. BAND, 3. HEFT.
Mit dreißig Tafeln.

Wien und Leipzig.
Wilhelm Braumüller,
k. u. k. Hof- und Universitäts-Buchhändler.
1913.

Juli 1913.

Inhalt.

Der Originalteil des Archivs für Dermatologie und Syphilis erscheint in zwangloser Folge. 72 Bogen bilden einen Band. Preis M. 36.— = K 43.20. Kostspielige Tafeln werden einem Bogen gleich berechnet.

In allen Redaktionsangelegenheiten wolle man sich an Geheimrat Neisser (Breslau, Fürstenstraße 112) oder Privatdozent Dr. Walther Pick (Wien I., Plankengasse 6) wenden.

Die im Archiv erscheinenden Tafeln werden auch in losen Exemplaren für Projektionszwecke zum Preise von 10—20 Pf. pro Tafel im Abonnement abgegeben. Bestellungen durch die Verlagshandlung.



A. Haase, k. u. k. Hofbuchdrucker, Prag.